



Espacenet

Bibliographic data: WO 2005066183 (A1)

SPIROCyclic CYCLOHEXANE DERIVATIVES WITH AFFINITY FOR THE ORL1-RECEPTOR

Publication date: 2005-07-21

Inventor(s): HINZE CLAUDIA [DE]; SUNDERMANN BERND [DE]; SCHICK HANS [DE]; HENKEL BIRGITTA [DE]; ENGLBERGER WERNER [DE]; OBERBOERSCH STEFAN [DE]; FRIDERICHs ELMAR [DE]; FRORMANN SVEN [DE]; KOEGEL BABETTE-YVONNE [DE]; LINZ KLAUS [DE]; MERLA BEATRIX [DE]; SAUNDERS DEREK [DE]; SCHROEDER WOLFGANG [DE] ±

Applicant(s): GRUENENTHAL GMBH [DE]; HINZE CLAUDIA [DE]; SUNDERMANN BERND [DE]; SCHICK HANS [DE]; HENKEL BIRGITTA [DE]; ENGLBERGER WERNER [DE]; OBERBOERSCH STEFAN [DE]; FRIDERICHs ELMAR [DE]; FRORMANN SVEN [DE]; KOEGEL BABETTE-YVONNE [DE]; LINZ KLAUS [DE]; MERLA BEATRIX [DE]; SAUNDERS DEREK [DE]; SCHROEDER WOLFGANG [DE] ±

Classification:
- **international:** **C07D471/10; C07D491/10; C07D495/10;** (IPC1-7): A61K31/407; A61P29/00; C07D471/10; C07D491/04; C07D495/10
- **European:** C07D471/10; C07D491/10; C07D495/10

Application number: WO2004EP14539 20041221

Priority number(s): DE20031060792 20031223

Also published as:

- ZA 200606067 (A)
- US 2005192333 (A1)
- US 7332519 (B2)
- RU 2383544 (C2)
- PT 1725567 (E)
- more

Cited documents: EP0466548 (A1) EP1142587 (A1) View all

Abstract of WO 2005066183 (A1)

The invention relates to spirocyclic cyclohexane derivatives, to a method for the production thereof, to medicaments containing said compounds and to the use of spirocyclic cyclohexane derivatives for the production of medicaments.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
21. Juli 2005 (21.07.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/066183 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 495/10**,
491/04, A61K 31/407, A61P 29/00, C07D 471/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/014539

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. Dezember 2004 (21.12.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 60 792.7 23. Dezember 2003 (23.12.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **GRÜNENTHAL GMBH** [DE/DE]; Zieglerstrasse 6,
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HINZE, Claudia**
[DE/DE]; Viktoriaallee 10, 52066 Aachen (DE). **SUN-
DERMANN, Bernd** [DE/DE]; Oppenhofallee 83-85,
52066 Aachen (DE). **SCHICK, Hans** [DE/DE]; Pren-
zlauer Allee 32, 10405 Berlin (DE). **HENKEL, Birgitta**
[DE/DE]; Ahornallee 19, 12555 Berlin (DE). **EN-
GLBERGER, Werner** [DE/DE]; Sonnenweg 1, 52222
Stolberg (DE). **OBERBÖRSCH, Stefan** [DE/DE]; Wei-
denweg 10, 52074 Aachen (DE). **FRIDERICH, Elmar**
[DE/DE]; Zehntweg 24, 52223 Stolberg (DE). **FROR-
MANN, Sven** [DE/DE]; Frankenberger Str. 8, 52066
Aachen (DE). **KÖGEL, Babette-Yvonne** [DE/DE];
Am Daens 28, 52379 Langerwehe (DE). **LINZ, Klaus**
[DE/DE]; Robert-Koch-Str. 38, 53115 Bonn (DE).

MERLA, Beatrix [DE/DE]; Bodelschwinghstr. 36, 52078
Aachen (DE). **SAUNDERS, Derek** [GB/DE]; Förster-
str. 19, 52072 Aachen (DE). **SCHRÖDER, Wolfgang**
[DE/DE]; Auf der Hörn 92, 52074 Aachen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SPIROCYCLIC CYCLOHEXANE DERIVATIVES WITH AFFINITY FOR THE ORL1-RECEPTOR

(54) Bezeichnung: SPIROCYCLISCHE CYCLOHEXAN-DERIVATE MIT AFFINITÄT ZUM ORL1-REZEPTOR

(57) Abstract: The invention relates to spirocyclic cyclohexane derivatives, to a method for the production thereof, to medicaments containing said compounds and to the use of spirocyclic cyclohexane derivatives for the production of medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft spirocyclische Cyclohexan-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung von spirocyclischen Cyclohexan-Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln.



WO 2005/066183 A1

SPIROCYCLISCHE CYCLOHEXAN-DERIVATE MIT AFFINITÄT ZUM ORL1-REZEPTOR

Die vorliegende Erfindung betrifft spirocyclische Cyclohexan-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung von spirocyclischen Cyclohexan-Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln.

Das Heptadekapeptid Nociceptin ist ein endogener Ligand des ORL1(Opioid-Receptor-Like)-Rezeptors (Meunier et al., Nature 377, 1995, S. 532-535), der zu der Familie der Opioid Rezeptoren gehört und in vielen Regionen des Gehirns und des Rückenmarks zu finden ist und eine hohe Affinität für den ORL1-Rezeptor aufweist. Der ORL1-Rezeptor ist homolog zu den μ , κ und δ Opioid-Rezeptoren und die Aminosäuresequenz des Nociceptin-Peptids weist eine starke Ähnlichkeit mit denen der bekannten Opioidpeptide auf. Die durch das Nociceptin induzierte Aktivierung des Rezeptors führt über die Kopplung mit $G_{i/o}$ -Proteinen zu einer Inhibierung der Adenylatcyclase (Meunier et al., Nature 377, 1995, S. 532-535).

Das Nociceptin-Peptid zeigt nach intercerebroventricularer Applikation eine pronociceptive und hyperalgetische Aktivität in verschiedenen Tiermodellen (Rein-scheid et al., Science 270, 1995, S. 792-794). Diese Befunde können als Hemmung der stressinduzierten Analgesie erklärt werden (Mogil et al., Neuroscience 75, 1996, S. 333-337). In diesem Zusammenhang konnte auch eine anxiolytische Aktivität des Nociceptin nachgewiesen werden (Jenck et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 1997, 14854-14858).

Auf der anderen Seite konnte in verschiedenen Tiermodellen, insbesondere nach intrathekaler Applikation, auch ein antinociceptiver Effekt von Nociceptin gezeigt werden. Nociceptin wirkt antinociceptiv in verschiedenen Schmerzmodellen, beispielsweise im Tail Flick-Test in der Maus (King et al., Neurosci. Lett., 223, 1997, 113-116. In Modellen für neuropathische Schmerzen konnte ebenfalls eine antinociceptive Wirkung von Nociceptin nachgewiesen, die insofern besonders

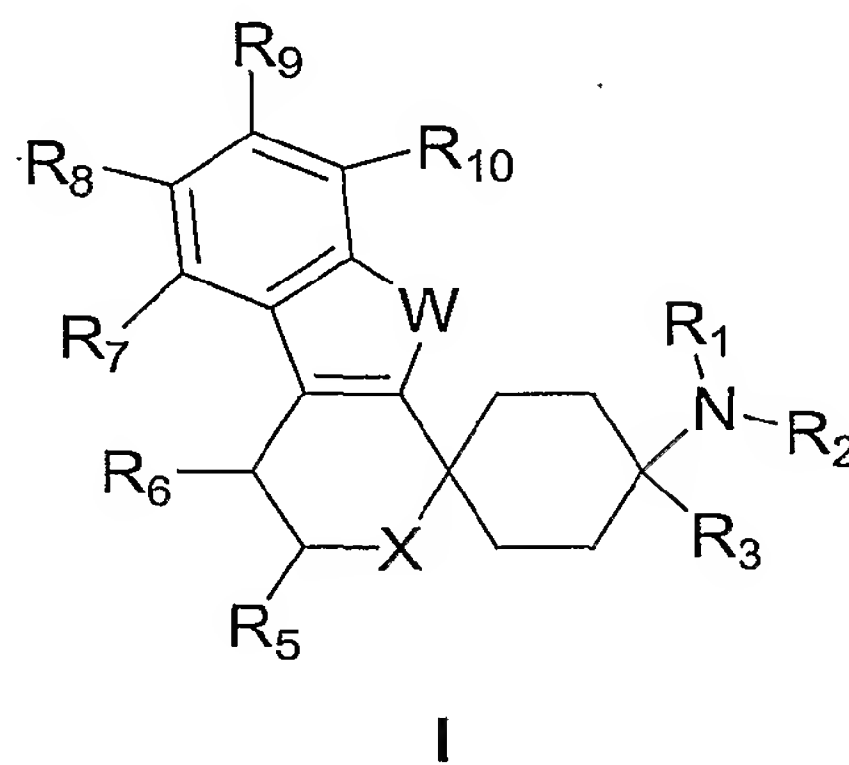
interessant ist, als dass die Wirksamkeit von Nociceptin nach Axotomie von Spinalnerven zunimmt. Dies steht im Gegensatz zu den klassischen Opioiden, deren Wirksamkeit unter diesen Bedingungen abnimmt (Abdulla und Smith, J. Neurosci., 18, 1998, S. 9685-9694).

Der ORL1-Rezeptor ist außerdem noch an der Regulation weiterer physiologischer und pathophysiologischer Prozesse beteiligt. Hierzu gehören unter anderem Lernen und Gedächtnisbildung (Manabe et al., Nature, 394, 1997, S. 577-581), Hörvermögen (Nishi et al., EMBO J., 16, 1997, S. 1858-1864) sowie zahlreiche weitere Prozesse. In einem Übersichtsartikel von Calo et al. (Br.J. Pharmacol., 129, 2000, 1261 – 1283) wird ein Überblick über die Indikationen oder biologischen Vorgänge gegeben, in denen der ORL1-Rezeptor eine Rolle spielt oder mit hoher Wahrscheinlichkeit spielen könnte. Genannt werden u.a.: Analgesie, Stimulation und Regulation der Nahrungsaufnahme, Einfluß auf μ -Agonisten wie Morphin, Behandlung von Entzugerscheinungen, Reduzierung des Suchtpotentials von Opioiden, Anxiolyse, Modulation der Bewegungsaktivität, Gedächtnis-Störungen, Epilepsie; Modulation der Neurotransmitter-Ausschüttung, insbesondere von Glutamat, Serotonin und Dopamin, und damit neurodegenerative Erkrankungen; Beeinflussung des kardiovaskulären Systems, Auslösung einer Erektion, Diurese, Antinatriurese, Elektrolyt-Haushalt, arterieller Blutdruck, Wasserspeicher-Krankheiten, intestinale Motilität (Diarrhoe), relaxierende Effekte auf die Atemwege, Mikturations Reflex (Harninkontinenz). Weiter wird die Verwendung von Agonisten und Antagonisten als Anoretika, Analgetika (auch in Coadministration mit Opioiden) oder Nootropika diskutiert.

Entsprechend vielfältig sind die Anwendungsmöglichkeiten von Verbindungen, die an den ORL1-Rezeptor binden und diesen aktivieren oder inhibieren. Neben diesem spielen aber gerade im Bereich der Schmerztherapie aber auch anderen der genannten Indikationen Opioidrezeptoren wie der μ -Rezeptor, aber auch die anderen Subtypen dieser Opioidrezeptoren, nämlich δ und κ eine große Rolle. Entsprechend ist es günstig, wenn die Verbindung auch Wirkung an diesen Opioidrezeptoren zeigen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, die auf das Nociceptin/ORL1-Rezeptor-System wirken und damit für Arzneimittel insbesondere zur Behandlung der verschiedenen mit diesem System nach dem Stand der Technik in Verbindung stehenden Krankheiten bzw. zum Einsatz in den dort genannten Indikationen geeignet sind.

Gegenstand der Erfindung sind daher spirocyclische Cyclohexan-Derivate der allgemeinen Formel I,



, worin

R^1 und R^2 , unabhängig voneinander für H; CHO; C_{1-5} -Alkyl jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkyl gebundenes Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, stehen;

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen für $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{11}CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ stehen,

wobei R^{11} H; C_{1-5} -Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder

unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bedeutet;

R³ für Heteroaryl oder C₁₋₃-Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

W für NR⁴, O oder S steht

und

R⁴ für H; C₁₋₅-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, oder Heteroaryl, jeweils substituiert oder unsubstituiert; über eine C₁₋₃-Alkyl-Gruppe gebundenes Aryl, Heteroaryl oder Cycloalkyl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; COR¹²; SO₂R¹² steht,

wobei R¹² H; C₁₋₅-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; OR¹³; NR¹⁴R¹⁵ bedeutet;

R⁵ für =O; H; C₁₋₅-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; COOR¹³, CONR¹³, OR¹³; C₃₋₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

R^6 für H; F, Cl, NO_2 , CF_3 , OR^{13} , SR^{13} , SO_2R^{13} , $\text{SO}_2\text{OR}^{13}$, CN, COOR^{13} , $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$; C_{1-5} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C_{3-8} -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C_{1-3} -Alkyl gebundenes Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

oder R^5 und R^6 gemeinsam $(\text{CH}_2)_n$ mit $n = 2, 3, 4, 5$ oder 6 bedeuten, wobei einzelne Wasserstoffatome auch durch F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , OR^{13} , CN oder C_{1-5} -Alkyl ersetzt sein können;

R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig voneinander für H, F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , OR^{13} , SR^{13} , SO_2R^{13} , $\text{SO}_2\text{OR}^{13}$, CN, COOR^{13} , $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$; C_{1-5} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C_{1-3} -Alkyl gebundenes Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, stehen;

wobei R^{13} H; C_{1-5} -Alkyl jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C_{1-3} -Alkyl gebundenes Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

R^{14} und R^{15} unabhängig voneinander H; C_{1-5} -Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert

oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeuten;

oder R¹⁴ und R¹⁵ zusammen CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁶CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ bilden,

wobei R¹⁶ H; C₁₋₅-Alkyl gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

X für O, S, SO, SO₂ oder NR¹⁷ steht;

R¹⁷ für H; C₁₋₅-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt; COR¹² oder SO₂R¹²,

in Form des Razemats; der Enantiomere, Diastereomere, Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; der Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Kationen.

Bei der Zusammenfassung verschiedener Reste, beispielsweise R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ sowie der Zusammenfassung von Resten an deren Substituenten, wie z. B. OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³ oder COOR¹³, kann ein Substituent, z.B. R¹³, für zwei oder mehrere Reste, beispielsweise R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰, innerhalb einer Substanz unterschiedliche Bedeutungen annehmen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen gute Bindung an den ORL1-Rezeptor, aber auch an andere Opioidrezeptoren.

Die Ausdrücke "C₁₋₅-Alkyl" und "C₁₋₃-Alkyl" umfassen im Sinne dieser Erfindung acyclische gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffreste, die verzweigt- oder geradkettig sowie unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können, mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen bzw. 1, 2 oder 3 C-Atomen, d.h. C₁₋₅-Alkanyle, C₂₋₅-Alkenyle und C₂₋₅-Alkinyle bzw. C₁₋₃-Alkanyle, C₂₋₃-Alkenyle und C₂₋₃-Alkinyle. Dabei weisen Alkenyle mindestens eine C-C-Doppelbindung und Alkinyle mindestens eine C-C-Dreifachbindung auf. Vorteilhaft ist Alkyl aus der Gruppe ausgewählt, die Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, n-Hexyl, 2-Hexyl; Ethylenyl (Vinyl), Ethinyl, Propenyl (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), Propinyl (-CH-C≡CH, -C≡C-CH₃), 1,1-Dimethylethyl, 1,1-Dimethylpropyl, Butenyl, Butinyl, Pentenyl und Pentinyl, umfaßt.

Der Ausdruck "Cycloalkyl" oder "C₃₋₈-Cycloalkyl" bedeutet für die Zwecke dieser Erfindung cyclische Kohlenwasserstoffe mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 Kohlenstoffatomen, wobei die Kohlenwasserstoffe gesättigt oder ungesättigt (aber nicht aromatisch), unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können. In Bezug auf Cycloalkyl umfasst der Begriff auch gesättigte oder ungesättigte (aber nicht aromatische) Cycloalkyle, in denen ein oder zwei Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom S, N oder O ersetzt sind. Vorteilhaft ist C₃₋₈-Cycloalkyl aus der Gruppe ausgewählt, die Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl und Cyclooctenyl, aber auch Tetrahydropyranyl, Dioxanyl, Dioxolanyl, Morpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrazolinonyl und Pyrrolidinyl enthält.

Unter dem Begriff (CH₂)₃₋₆ ist -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- und CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- zu verstehen.

Der Ausdruck "Aryl" bedeutet im Sinne dieser Erfindung carbocyclische Ringsysteme mit mindestens einem aromatischen Ring, aber ohne Heteroatome in nur einem der Ringe, u.a. Phenyle, Naphthyle und Phenanthrenyle, Fluoranthenyle, Fluorenyle, Indanyle und Tetralinyle. Die Aryl-Reste können auch mit weiteren gesättigten, (partiell) ungesättigten oder aromatischen Ringsystemen kondensiert sein. Jeder Aryl-Rest kann unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert vorliegen,

wobei die Aryl-Substituenten gleich oder verschieden und in jeder beliebigen und möglichen Position des Aryls sein können. Besonders vorteilhaft sind Phenyl- oder Naphthyl-Reste.

Der Ausdruck "Heteroaryl" steht für einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen cyclischen aromatischen Rest, der mindestens 1, ggf. auch 2, 3, 4 oder 5 Heteroatome, enthält, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sind und der Heterocyclus unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein kann; im Falle der Substitution am Heterocyclus können die Substituenten gleich oder verschieden sein und in jeder beliebigen und möglichen Position des Heteroaryls sein. Der Heterocyclus kann auch Teil eines bi- oder polycyclischen Systems sein. Bevorzugte Heteroatome sind Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Es ist bevorzugt, daß der Heteroaryl-Rest ausgewählt ist aus der Gruppe, die Pyrrolyl, Indolyl, Furyl (Furanyl), Benzofuranyl, Thienyl (Thiophenyl), Benzothienyl, Benzothiadiazolyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl, Benzodioxolanyl, Benzodioxanyl, Phtalazinyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyridinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyranyl, Indazolyl, Purinyl, Indolizinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinazolinyl, Carbazolyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl oder Oxadiazolyl enthält, wobei die Bindung an die Verbindungen der allgemeinen Struktur I über jedes beliebige und mögliche Ringglied des Heteroaryl-Restes erfolgen kann.

Im Zusammenhang mit "Alkyl" versteht man unter dem Begriff "substituiert" im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffreste durch F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-Alkyl, NH-Aryl, NH-Heteroaryl, NH-Cycloalkyl, NH-Alkyl-Aryl, NH-Alkyl-Heteroaryl, NH-Alkyl-OH, N(Alkyl)₂, N(Alkyl-Aryl)₂, N(Alkyl-Heteroaryl)₂, N(Cycloalkyl)₂, N(Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, S-Alkyl, S-Aryl, S-Heteroaryl, S-Alkyl-Aryl, S-Alkyl-Heteroaryl, S-Cycloalkyl, S-Alkyl-OH, S-Alkyl-SH, OH, O-Alkyl, O-Aryl, O-Heteroaryl, O-Alkyl-Aryl, O-Alkyl-Heteroaryl, O-Cycloalkyl, O-Alkyl-OH, CHO, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, C(=S)C₁₋₆-Alkyl, C(=O)Aryl, C(=S)Aryl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl-Aryl, C(=S)C₁₋₆-Alkyl-Aryl, C(=O)-Heteroaryl, C(=S)-Heteroaryl, C(=O)-Cycloalkyl, C(=S)-Cycloalkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, CO₂-Alkyl-Aryl, C(=O)NH₂, C(=O)NH-Alkyl, C(=O)NHAryl, C(=O)NH-Cycloalkyl, C(=O)N(Alkyl)₂, C(=O)N(Alkyl-Aryl)₂, C(=O)N(Alkyl-Heteroaryl)₂, C(=O)N(Cycloalkyl)₂, SO-Alkyl, SO₂-Alkyl, SO₂NH₂, SO₃H, PO(O-C₁₋₆-Alkyl)₂, Si(C₁₋₆-Alkyl)₃, Si(C₃₋₈-Cycloalkyl)₃, Si(CH₂-C₃₋₈-

Cycloalkyl)₃, Si(Phenyl)₃, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, wobei unter mehrfach substituierten Resten solche Reste zu verstehen sind, die entweder an verschiedenen oder an gleichen Atomen mehrfach, z. B. zwei- oder dreifach, substituiert sind, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF₃ oder -CH₂CF₃ oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Die Mehrfachsubstitution kann mit dem gleichen oder mit verschiedenen Substituenten erfolgen. Ggf. kann ein Substituent auch seinerseits substituiert sein; so umfaßt -OAlkyl u.a. auch -O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-OH.

In Bezug auf "Aryl", "Heteroaryl" sowie "Cycloalkyl" versteht man im Sinne dieser Erfindung unter "ein- oder mehrfach substituiert" die ein- oder mehrfache, z.B. zwei-, drei- vier- oder fünffache, Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome des Ringsystems durch F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-Alkyl, NH-Aryl, NH-Heteroaryl, NH-Alkyl-Aryl, NH-Alkyl-Heteroaryl, NH-Cycloalkyl, NH-Alkyl-OH, N(Alkyl)₂, N(Alkyl-Aryl)₂, N(Alkyl-Heteroaryl)₂, N(Cycloalkyl)₂, N(Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, S-Alkyl, S-Cycloalkyl, S-Aryl, S-Heteroaryl, S-Alkyl-Aryl, S-Alkyl-Heteroaryl, S-Cycloalkyl, S-Alkyl-OH, S-Alkyl-SH, OH, O-Alkyl, O-Cycloalkyl, O-Aryl, O-Heteroaryl, O-Alkyl-Aryl, O-Alkyl-Heteroaryl, O-Cycloalkyl, O-Alkyl-OH, CHO, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, C(=S)C₁₋₆-Alkyl, C(=O)Aryl, C(=S)Aryl, C(=O)-C₁₋₆-Alkyl-Aryl, C(=S)C₁₋₆-Alkyl-Aryl, C(=O)-Heteroaryl, C(=S)-Heteroaryl, C(=O)-Cycloalkyl, C(=S)-Cycloalkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, CO₂-Alkyl-Aryl, C(=O)NH₂, C(=O)NH-Alkyl, C(=O)NHAryl, C(=O)NH-Cycloalkyl, C(=O)N(Alkyl)₂, C(=O)N(Alkyl-Aryl)₂, C(=O)N(Alkyl-Heteroaryl)₂, C(=O)N(Cycloalkyl)₂, S(O)-Alkyl, S(O)-Aryl, SO₂-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂NH₂, SO₃H, CF₃, =O, =S; Alkyl, Cycloalkyl, Aryl und/oder Heteroaryl; an einem oder ggf. verschiedenen Atomen (wobei ein Substituent ggf. seinerseits substituiert sein kann). Die Mehrfachsubstitution erfolgt dabei mit dem gleichen oder mit unterschiedlichen Substituenten.

Unter dem Begriff Salz ist jegliche Form des erfindungsgemäßen Wirkstoffes zu verstehen, in dem dieser eine ionische Form annimmt bzw. geladen ist und mit einem Gegenion (einem Kation oder Anion) gekoppelt ist bzw. sich in Lösung befindet. Darunter sind auch Komplexe des Wirkstoffes mit anderen Molekülen und Ionen zu verstehen, insbesondere Komplexe, die über ionische Wechselwirkungen

komplexiert sind. Insbesondere versteht man darunter (und dies ist auch eine bevorzugte Ausführungsform dieser Erfindung) physiologisch verträgliche Salze, insbesondere physiologisch verträgliche Salze mit Kationen oder Basen und physiologisch verträgliche Salze mit Anionen oder Säuren oder auch ein mit einer physiologisch verträglichen Säure oder einem physiologisch verträglichen Kation gebildetes Salz.

Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes mit Anionen oder Säuren versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen – meist, beispielsweise am Stickstoff, protoniert – als Kation mit mindestens einem Anion, die physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Insbesondere versteht man darunter im Sinne dieser Erfindung das mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildete Salz, nämlich Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren, die physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Beispiele für physiologisch verträgliche Salze bestimmter Säuren sind Salze der: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, Saccharinsäure, Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure, Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-Aminobenzoessäure, 2,4,6-Trimethyl-benzoessäure, α -Liponsäure, Acetylglycin, Hippursäure und/oder Asparaginsäure. Besonders bevorzugt ist das Hydrochlorid-Salz, das Citrat und das Hemicitrat.

Unter dem Begriff des mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren, die physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Besonders bevorzugt ist das Hydrochlorid und das Citrat. Beispiele für physiologisch verträgliche Säuren sind: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, Saccharinsäure, Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure, Nicotinsäure, 2-, 3-

oder 4-Aminobenzoessäure, 2,4,6-Trimethyl-benzoessäure, α -Liponsäure, Acetylglycin, Acetylsalicylsäure, Hippursäure und/oder Asparaginsäure.

Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes mit Kationen oder Basen versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen - meist einer (deprotonierten) Säure - als Anion mit mindestens einem, vorzugsweise anorganischen, Kation, die physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Besonders bevorzugt sind die Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle aber auch Ammoniumsalze, insbesondere aber (Mono-) oder (Di-) Natrium-, (Mono-) oder (Di-) Kalium-, Magnesium- oder Calcium-Salze.

Unter dem Begriff des mit einem physiologisch verträglichen Kation gebildeten Salzes versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der jeweiligen Verbindungen als Anion mit mindestens einem anorganischen Kation, das physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich ist. Besonders bevorzugt sind die Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle aber auch Ammoniumsalze, insbesondere aber (Mono-) oder (Di-) Natrium-, (Mono-) oder (Di-) Kalium-, Magnesium- oder Calcium-Salze.

Für eine bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate gilt, dass

R^1 und R^2 , unabhängig voneinander für H; C_{1-2} -Alkyl jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, stehen;

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen für $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{11}CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ stehen.

Für eine weitere bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate gilt, dass

R^1 und R^2 unabhängig voneinander für H, C_{1-5} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, oder CHO stehen,

R^3 für Heteroaryl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, steht

R^5 für H, C_{1-5} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, substituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, $COOR^{13}$, steht

R^6 für H oder C_{1-5} -Alkyl steht,

R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig voneinander für H; C_{1-5} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 , NH_2 , $COOH$, $COOCH_3$, $NHCH_3$ oder $N(CH_3)_2$ oder NO_2 stehen.

Gemäß der Erfindung bevorzugt sind auch spirocyclische Cyclohexan-Derivate der allgemeinen Formel I, worin

W für NR^4 , O oder S steht, und X O, S, SO, SO_2 oder NR^{17} , vorzugsweise O oder NR^{17} , bedeutet,

R^1 und R^2 unabhängig voneinander für H; C_{1-4} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, ein- oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder CHO steht

R^3 für Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht

R^4 für H; C_{1-3} -Alkyl, ein- oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $CO(CH_2)_mH$ mit $m = 0$ bis 2, steht, und/oder

R^5 und R^6 jeweils für H stehen und/oder

R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig voneinander für H; C_{1-5} -Alkyl, OC_{1-3} -Alkyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, CF_3 , OH, SH, SCH_3 , OCH_3 , NH_2 , $COOH$, $COOCH_3$, $NHCH_3$ oder $N(CH_3)_2$ oder NO_2 , stehen,

wobei Verbindungen, bei denen W für NR^4 und X für O steht besonders bevorzugt sind.

Für eine besonders bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate gilt, dass

R^1 und R^2 unabhängig voneinander H oder CH_3 bedeuten, wobei R^1 und R^2 nicht gleichzeitig H bedeuten.

Für eine besonders bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate gilt, dass

R^3 Thienyl oder Pyridyl bedeutet.

Für eine ganz besonders bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate gilt, dass

der Rest R^5 für H, CH_3 , $COOCH_3$ oder CH_2OH steht

der Rest R^6 für H steht

R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig voneinander H; C_{1-5} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, CF_3 , OH, OCH_3 , NH_2 , $COOH$, $COOCH_3$, $NHCH_3$ oder $N(CH_3)_2$ oder NO_2 bedeuten

vorzugsweise

die Reste R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} für H

oder

einer der Reste R^6 , R^7 und R^8 für H; C_{1-5} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 , $COOH$, $COOCH_3$, NH_2 , $NHCH_3$ oder $N(CH_3)_2$ oder NO_2 steht, während die übrigen Reste H sind,

oder

zwei der Reste R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig voneinander für H; C_{1-5} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 , $COOH$, $COOCH_3$, NH_2 , $NHCH_3$ oder $N(CH_3)_2$ oder NO_2 stehen, während die übrigen Reste H sind.

Weiterhin besonders bevorzugt sind Verbindungen, bei denen W NR⁴, X O und R⁴ H, CH₃, C₂H₅, Acetyl, Phenyl, Benzyl oder COR¹², insbesondere H bedeutet.

Für eine ganz besonders bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate gilt, dass

R¹ und R² unabhängig voneinander H oder CH₃, insbesondere CH₃ bedeuten, R³ Pyridyl oder Thienyl bedeutet

und/oder die Reste R⁵, R⁶, R⁷, R⁹ und R¹⁰ H und der Rest R⁸ H oder F bedeuten.

Ganz besonders bevorzugt sind spirocyclische Cyclohexan-Derivate aus der Gruppe

1,1-[3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-3,4-dihydro-1H-2,9-diazafluoren

2-Acetyl-1,1-[3-dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-3,4-dihydro-1H-2,9-diazafluoren

1,1-[3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-3,4-dihydro-1H-2-oxa-9-thiafluoren

1,1-[3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano-[3,4-b]indol Hemicitrat, unpolareres Diastereoisomer

1,1-[3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano-[3,4-b]indol Citrat, polareres Diastereoisomer

1,1-[3-Dimethylamino-3-(2-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]indol Dimethansulfonat; polareres Diastereomer

1,1-[3-Dimethylamino-3-(2-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]indol Citrat; unpolareres Diastereomer

1,1-[3-Dimethylamino-3-(3-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]indol Hemicitrat; unpolareres Diastereomer

1,1-[3-Dimethylamino-3-(3-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]indol Citrat; polareres Diastereomer

1,1-[3-Dimethylamino-3-(2-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-6-fluorindol Hemicitrat; unpolareres Diastereomer

1,1-[3-Dimethylamino-3-(2-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-6-fluorindol Citrat; polareres Diastereomer

1,1-[3-Dimethylamino-3-(3-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetra-hydro-pyrano[3,4-b]-6-fluorindol Dimethansulfonat; polareres Diastereomer
1,1-[3-Dimethylamino-3-(3-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetra-hydro-pyrano[3,4-b]-6-fluorindol Hemicitrat; unpolareres Diastereomer
1,1-[3-Methylamino-3-(2-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]indol Citrat
1,1-[3-Methylamino-3-(2-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-6-fluorindol Citrat
1,1-[3-Methylamino-3-(3-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]indol Citrat
1,1-[3-Methylamino-3-(3-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-6-fluorindol Citrat

gegebenenfalls auch als Gemisch.

Die erfindungsgemäßen Substanzen wirken beispielsweise auf den im Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen relevanten ORL1-Rezeptor, sodass sie sich als pharmazeutischer Wirkstoff in einem Arzneimittel eignen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher Arzneimittel enthaltend wenigstens ein erfindungsgemäßes spirocyclisches Cyclohexan-Derivat, sowie gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten neben mindestens einem erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivat gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe, so auch Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel und können als flüssige Arzneiformen in Form von Injektionslösungen, Tropfen oder Säfte, als halbfeste Arzneiformen in Form von Granulaten, Tabletten, Pellets, Patches, Kapseln, Pflaster/Sprühpflaster oder Aerosolen verabreicht werden. Die Auswahl der Hilfsstoffe etc. sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängen davon ab, ob das Arzneimittel oral, peroral, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rektal oder örtlich, zum Beispiel auf die Haut, die Schleimhäute oder in die Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten,

Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße spirocyclische Cyclohexan-Derivate in einem Depot, in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate verzögert freisetzen. Die erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate können auch in parenteralen Langzeitdepotformen wie z. B. Implantaten oder implantierten Pumpen angewendet werden. Prinzipiell können den erfindungsgemäßen Arzneimitteln andere dem Fachmann bekannte weitere Wirkstoffe zugesetzt werden.

Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,00005 bis 50 mg/kg, bevorzugt 0,001 bis 0,5 mg/kg wenigstens eines erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivats appliziert.

Für alle vorstehenden Formen der erfindungsgemäßen Arzneimittel ist es besonders bevorzugt, wenn das Arzneimittel neben wenigstens einem spirocyclischen Cyclohexan-Derivat noch einen weiteren Wirkstoff, insbesondere ein Opioid, vorzugsweise ein starkes Opioid, insbesondere Morphin, oder ein Anästhetikum, vorzugsweise Hexobarbital oder Halothan, enthält.

In einer bevorzugten Form des Arzneimittels liegt ein enthaltenes erfindungsgemäßes spirocyclisches Cyclohexan-Derivat als reines Diastereomer und/oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere vor.

Wie in der Einleitung am Stand der Technik abzulesen, wurde der ORL1-Rezeptor insbesondere im Schmerzgeschehen identifiziert. Entsprechend können erfindungsgemäße spirocyclische Cyclohexan-Derivate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, neuropathischem oder chronischem Schmerz, verwendet werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung eines erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivats zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, viszeralem, neuropathischem oder chronischem Schmerz.

In pharmakologischen Untersuchungen fiel auf, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen besonders geeignet sind zur Behandlung von Opioid-Missbrauch, aber auch als Muskelrelaxans oder Anästhetikum einsetzbar sind. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung eines erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivats zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Entzugerscheinungen, Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch und/oder -abhängigkeit, als Muskelrelaxanz oder Anästhetikum, bzw. zur Coadministration bei Behandlung mit einem opioiden Analgetikum oder mit einem Anästhetikum, zur Behandlung von Entzugerscheinungen und/oder zur Reduzierung des Suchtpotentials von Opioiden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung eines erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivats zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angstzuständen, von Stress und mit Stress verbundenen Syndromen, Depressionen, Epilepsie, Alzheimer Erkrankung, seniler Demenz, allgemeinen kognitiven Dysfunktionen, Lern- und Gedächtnis-Störungen (als Nootropikum), sexuellen Dysfunktionen, kardiovaskulären Erkrankungen, Hypotension, Hypertension, Tinnitus, Pruritus, Migräne, Schwerhörigkeit, mangelnder Darmmotilität, gestörter Nahrungsaufnahme, Anorexie, Fettsucht, lokomotorischen Störungen, Diarrhoe, Kachexie, Harninkontinenz bzw. als Antikonvulsivum, zur Diurese oder Antinatriurese, Anxiolyse, zur Modulation der Bewegungsaktivität und zur Modulation der Neurotransmitter-Ausschüttung und Behandlung damit verbundener neurodegenerativer Erkrankungen.

Dabei kann es in einer der vorstehenden Verwendungen bevorzugt sein, wenn ein verwendetes spirocyclisches Cyclohexan-Derivat als reines Diastereomer und/oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere vorliegt.

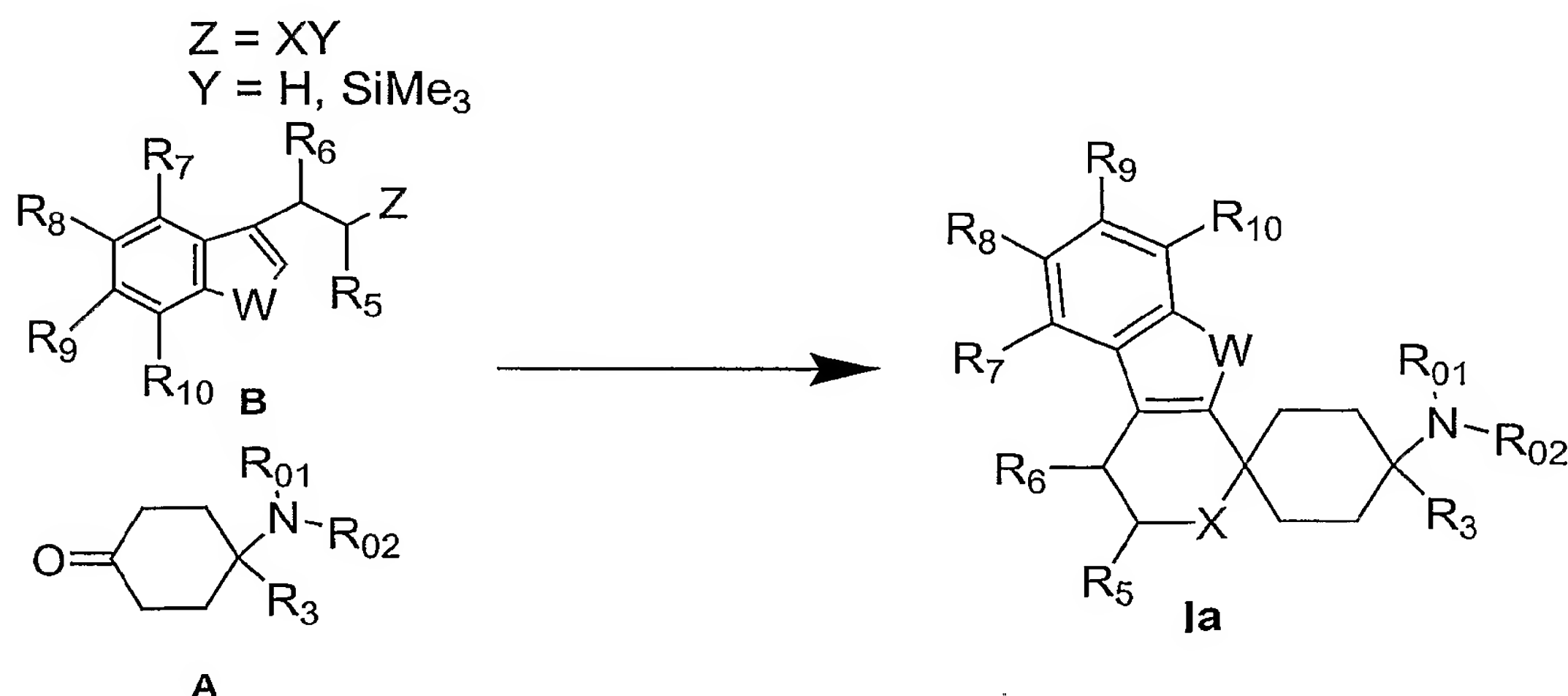
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung, insbesondere in einer der vorgenannten Indikationen, eines nichthumanen Säugetieres oder Menschen, das oder der eine Behandlung von Schmerzen, insbesondere chronischer Schmerzen, benötigt, durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Dosis eines erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivats, oder eines erfindungsgemäßen Arzneimittels.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate wie in der folgenden Beschreibung und Beispielen ausgeführt. Insbesondere geeignet ist dabei ein, im folgenden Hauptverfahren genanntes, Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivats mit folgenden Schritten,

wobei X, W, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ die für erfindungsgemäße Verbindungen gemäß Formel I angegebene Bedeutung haben,

und

R⁰¹ und R⁰² die für erfindungsgemäße Verbindungen gemäß Formel I für R¹ und R² angegebene Bedeutung haben und zusätzlich unabhängig voneinander für eine Schutzgruppe stehen können:



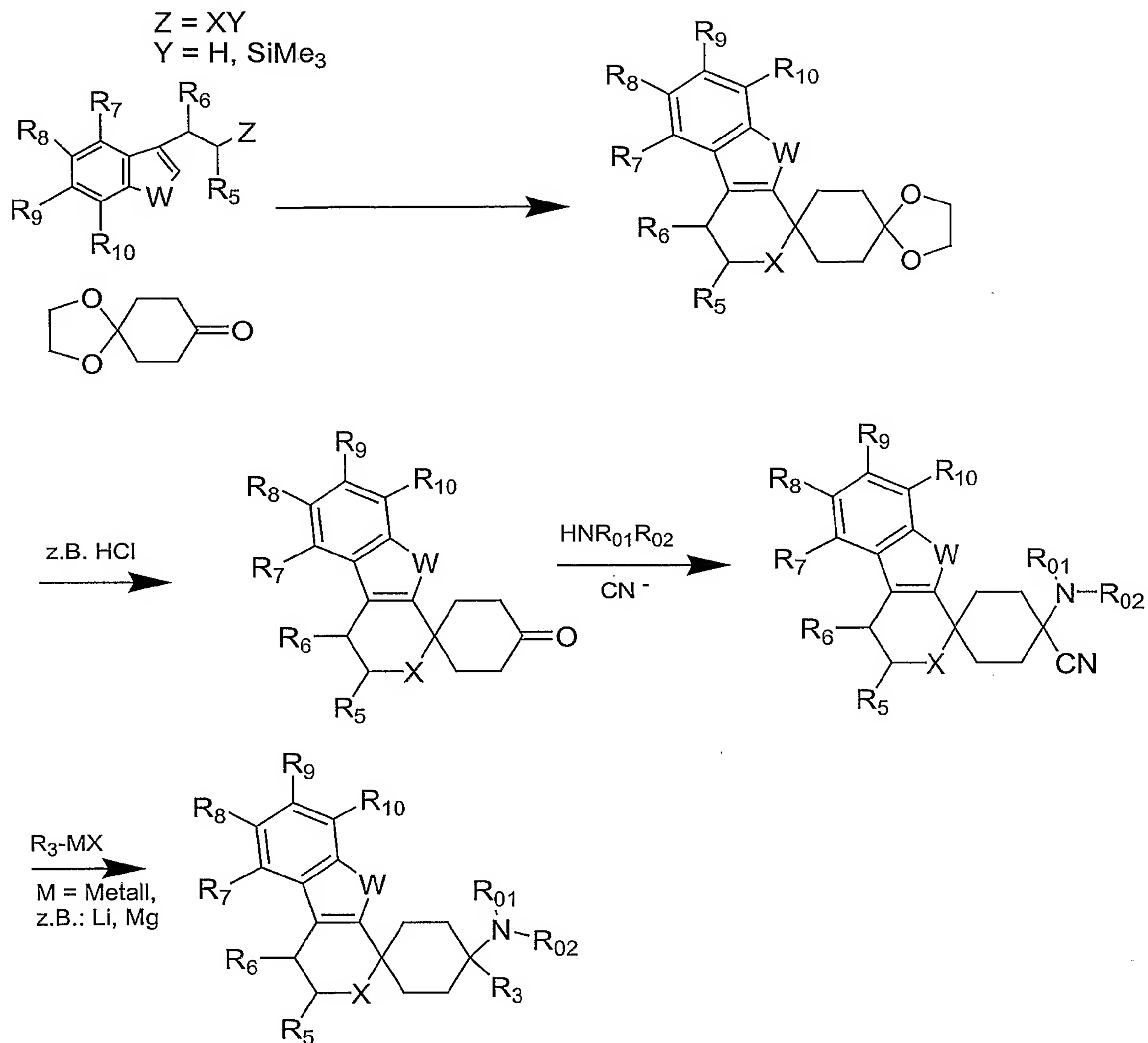
Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia werden Ketone der allgemeinen Formel A mit Heteroaromaten der allgemeinen Formel B unter Zugabe von Säure oder deren Trimethylsilylester, beispielsweise Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester, Essigsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure oder Trifluoressigsäure in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise Dichlorethan, Dichlormethan, Chloroform, Acetonitril, Diethylether oder Nitromethan, umgesetzt.

Die Herstellung geeigneter 4-Aminocyclohexanone ist aus der Literatur bekannt (Lednicer et al., J. Med. Chem., 23, 1980, 424-430; WO 0290317; US 4065573).

Alternativ kann die Herstellung auch nach folgendem Schema erfolgen, wobei X, W, R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ die für erfindungsgemäße Verbindungen gemäß Formel I angegebene Bedeutung haben,

und

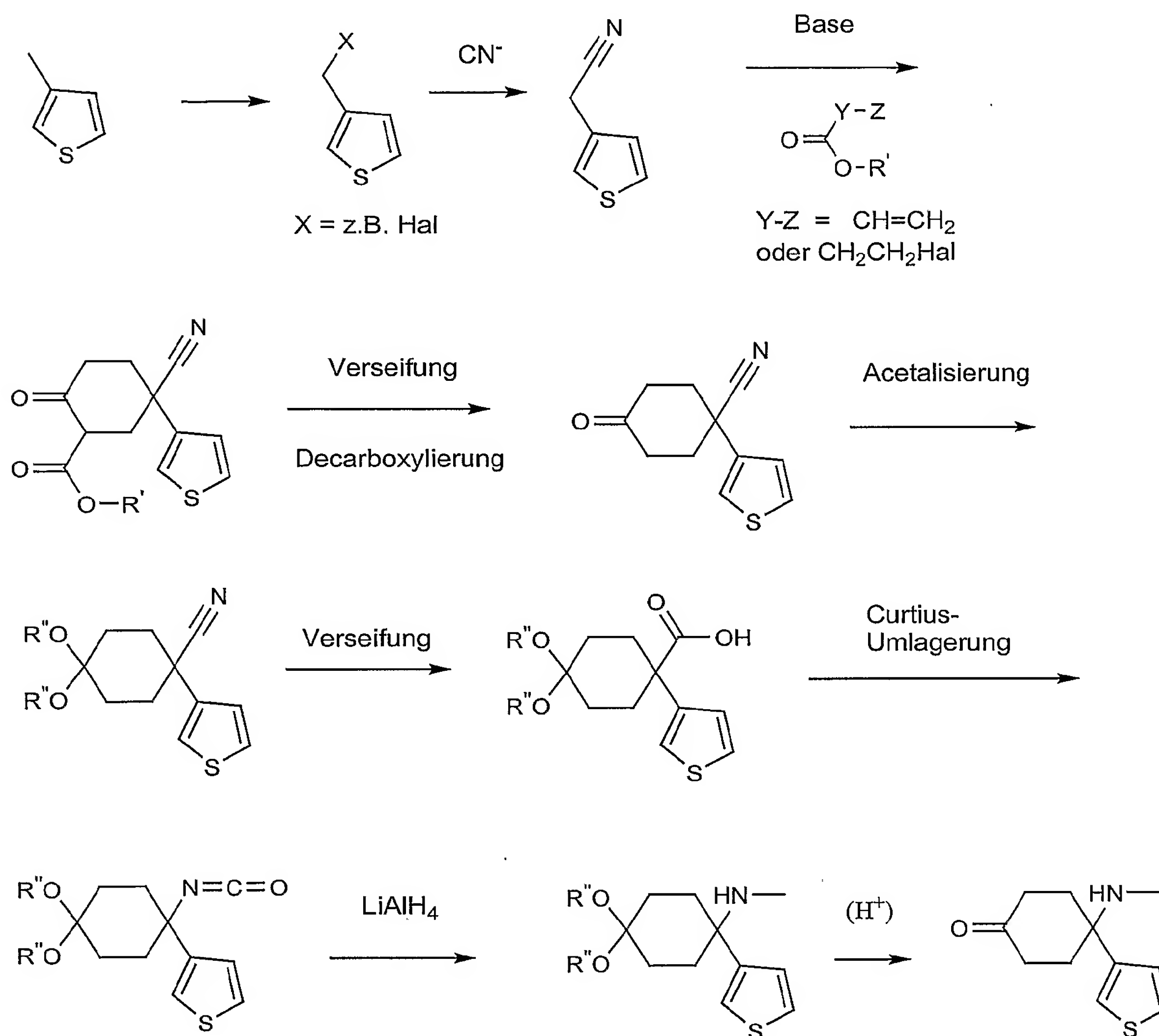
R⁰¹ und R⁰² die für erfindungsgemäße Verbindungen gemäß Formel I für R¹ und R² angegebene Bedeutung haben und zusätzlich unabhängig voneinander für eine Schutzgruppe stehen können.

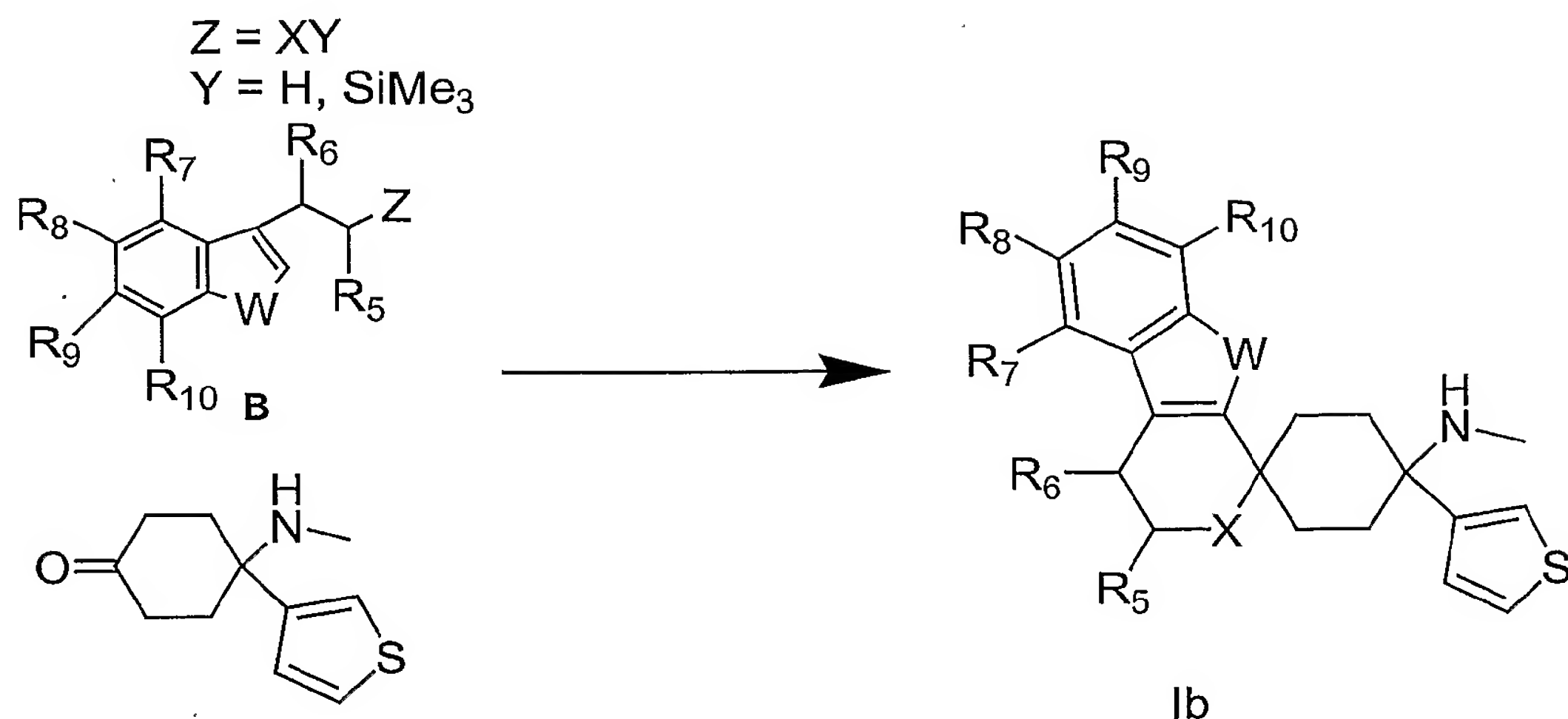


Spirocyclische Cyclohexanderivate der allgemeinen Formel I, bei denen X NR¹⁷ und R¹⁷ COR¹² oder SO₂R¹² bedeutet, können durch die Umsetzung von spirocyclischen Cyclohexanderivaten der allgemeinen Formel I, bei denen X NH bedeutet, durch Umsetzung mit einem Anhydrid oder einem Säurechlorid unter Zugabe einer Base, beispielsweise Triethylamin, erhalten werden. Vorzugsweise findet diese Reaktion unter Mikrowelleneinstrahlung statt.

Spirocyclische Cyclohexanderivate der allgemeinen Formel I, bei denen X SO oder SO₂ bedeuten, können durch Umsetzung von spirocyclischen Cyclohexanderivaten der allgemeinen Formel I, bei denen X S bedeutet, mit einem Oxidationsmittel, beispielsweise H₂O₂, erhalten werden.

Spirozyklische Cyclohexanderivaten, bei denen R^3 für 3-Thienyl und, R^1 für CH_3 und R^2 für H steht, können nach der folgenden Beschreibung hergestellt werden, wobei R' und R'' unabhängig voneinander für eine Schutzgruppe stehen:





In diesem Verfahren wird in die Methylgruppe des 3-Methylthiophens nach dem Fachmann bekannten Methoden, z.B. durch Bromierung mit N-Bromsuccinimid in einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Benzol, unter Zusatz eines Initiators wie z.B. Benzoylperoxid und ggf. unter Erwärmung, eine Abgangsgruppe, wie z.B. ein Halogen, vorzugsweise Brom, eingeführt.

Das so erhaltene Produkt, z.B. 3-Brommethyl-thiophen, wird unter Einsatz einer Cyanidquelle, wie z.B. Natriumcyanid, z.B. in Gegenwart eines quarternären Ammoniumsalzes wie z.B. Tetrabutylammoniumbromid, ggf. unter Erwärmung, in das entsprechende Nitril überführt.

Das so erhaltene Thiophen-3-yl-acetonitril wird in Gegenwart von einem Acrylester oder einem 3-Brompropionsäureester im Überschuß, vorzugsweise mit 2,3 Mol-Äquivalenten 3-Brompropionsäureethylester, sowie in Gegenwart einer Base, z.B. Natriumamid, in einem aprotischen Lösungsmittel, z.B. Toluol, umgesetzt, wobei ggf. erwärmt werden kann.

Die so erhaltenen 5-Cyano-2-oxo-5-thiophen-3-yl-cyclohexancarbonsäureester können nach dem Fachmann geläufigen Verfahren verseift und decarboxyliert werden, vorzugsweise durch Erhitzen in einer Mischung aus konzentrierter Salzsäure und Eisessig unter Rückfluß.

Die Ketogruppe des so erhaltenen 4-Oxo-1-thiophen-3-yl-cyclohexancarbonitrils kann nach dem Fachmann bekannten Verfahren mit einer Schutzgruppe versehen werden, vorzugsweise durch Acetalisierung, besonders bevorzugt durch Umwandlung in die Ethylendioxyenschutzgruppe, ganz besonders bevorzugt durch Erhitzen des Ketons in Toluol in Gegenwart von Ethylenglykol und von einem sauren Katalysator, z.B. para-Toluolsulfonsäure, unter Erwärmen, vorzugsweise unter Rückfluß.

Das so erhaltene 8-Thiophen-3-yl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril kann nach dem Fachmann bekannten Verfahren durch Verseifung der Nitrilgruppe in die entsprechende Carbonsäure überführt werden, z.B. im basischem Medium, vorzugsweise mit Natriumhydroxid in Ethylenglykol unter Rückfluß.

Die so erhaltene 8-Thiophen-3-yl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure kann nach dem Fachmann bekannten Verfahren in das entsprechende Isocyanat überführt werden, vorzugsweise durch Umsetzungen, die nach Art einer Curtius-Umlagerung verlaufen. Bevorzugt wird dabei die Carbonsäure mit Azidophosphorsäurediphenylester in Gegenwart von Triethylamin in Anisol, unter Erwärmen zum Rückfluß, in das Isocyanat überführt.

Das so erhaltene 8-Isocyanato-8-thiophen-3-yl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan kann z.B. mit Lithiumaluminiumhydrid in einem aprotischen Lösungsmittel, vorzugsweise Tetrahydrofuran, in die entsprechende Methylamino-Verbindung überführt werden. Das so erhaltene Methyl-(8-thiophen-3-yl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-amin kann säurekatalysiert zum 4-Methylamino-4-thiophen-3-yl-cyclohexanon entschützt und anschließend z.B. mit Verbindungen der allgemeinen Formel B zu spirocyclischen Cyclohexanderivaten umgesetzt werden.

Beispiele

Die folgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, schränken aber den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.

Alle Temperaturen sind unkorrigiert.

Die Angabe „Ether“ bedeutet Diethylether, „EE“ Ethylacetat, „DCM“ Dichlormethan, „DMF“ Dimethylformamid, „DMSO“ Dimethylsulfoxid und „THF“ Tetrahydrofuran. Die Angabe „Äquivalente“ bedeutet Stoffmengenäquivalente, „Smp.“ Schmelzpunkt bzw. Schmelzbereich, „Zers.“ Zersetzung, „RT“ Raumtemperatur, „abs.“ absolut (wasserfrei), „rac.“ racemisch, „konz.“ konzentriert, „min“ Minuten, „h“ Stunden, „d“ Tage, „Vol.%“ Volumenprozent, „m%“ Massenprozent und „M“ ist eine Konzentrationsangabe in mol/l.

Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0.040 - 0.063 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt, eingesetzt.

Die dünnschicht-chromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

Die Mischungsverhältnisse von Laufmitteln für chromatographische Untersuchungen sind stets in Volumen/Volumen angegeben.

Beispiele

Beispiel 1: 1,1-[3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-3,4-dihydro-1H-2,9-diazafluoren, Diastereoisomerengemisch

4-Dimethylamino-4-pyridin-2-ylcyclohexanon (4,37 g, 20 mmol) und 2-(1H-Indol-3-yl)-ethylamin ("Tryptamin", 3,2 g, 20 mmol) wurden unter Argon in trockenem MeOH (200 ml) gelöst. Nach einer Reaktionszeit von 24 h wurde MeOH abdestilliert, der gelbe, ölige Rückstand in 1,2-Dichlorethan (200 ml) suspendiert, Trifluoressigsäure (20 ml) zugegeben und 2 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz mit Wasser (100 ml) verdünnt und mit NaOH (5 mol/l) auf pH 11 eingestellt. Nach Zugabe von EE (50 ml) fiel beim Rühren ein weißer Feststoff aus, der über eine Fritte abgesaugt wurde. Der Feststoff wurde mit Wasser (3 × 25 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. 1,1-(3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen)-3,4-

dihydro-1H-2,9-diazafluoren wurde als Diastereoisomerengemisch erhalten (4,9 g weißer Feststoff, Smp. 122–125 °C).

Beispiel 2: 2-Acetyl-1,1-[3-dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-3,4-dihydro-1H-2,9-diazafluoren

Das nach Beispiel 1 erhaltene 1,1-(3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen)-3,4-dihydro-1H-2,9-diazafluoren (200 mg, 0,56 mmol) wurde in Pyridin (5 ml) gelöst, Acetanhydrid (484 µl, 5,6 mmol) zugetropft und 5 d bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde Pyridin am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand mit Wasser (10 ml) verdünnt, mit 5M NaOH auf pH 11 eingestellt und mit EE (3 × 10 ml) extrahiert. Aus den vereinigten organischen Extrakten fiel ein Feststoff aus, der abgesaugt und getrocknet wurde. Es wurden 160 mg eines diastereoisomerenreinen weißen Feststoffs erhalten. 150 mg (0,37 mmol) hiervon wurden in heißem Ethanol (10 ml) gelöst und mit einer ebenfalls heißen Lösung von Citronensäure (72 mg, 0,37 mmol) in Ethanol (1 ml) versetzt. Nach dem Abkühlen auf ca. 5 °C wurde der Ansatz 4 h stehen gelassen, dann zur Trockene eingeeengt. Das Citrat von 2-Acetyl-1,1-(3-dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen)-3,4-dihydro-1H-2,9-diazafluoren wurde so in einer Ausbeute von 222 mg erhalten (weißer Schaum, Smp. 108–112 °C).

Beispiel 3: 1,1-[3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-3,4-dihydro-1H-2-oxa-9-thiafluoren Citrat

Unter Argon wurden 4-Dimethylamino-4-pyridin-2-ylcyclohexanon (218 mg, 1 mmol) und 2-Benzo[b]thiophen-2-ylethanol (178 mg, 1 mmol) in abs. DCM (5 ml) gelöst, Methansulfonsäure (3 ml) zugegeben und der Ansatz 3 d bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit Eis (5 g) und Wasser (30 ml) versetzt. Nach der Neutralisation mit Natriumhydrogencarbonat (4,4 g, 52 mmol) und der Zugabe von 5M NaOH (1 ml) wurde DCM (10 ml) hinzugefügt, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit DCM (2 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nach dem Trocknen eingeeengt und der Rückstand (375 mg) chromatographisch an Kieselgel (45 g, Eluent: EE/Methanol 10 : 1) gefolgt

von 4 : 1, dann Methanol) getrennt. Das Rohprodukt wurde in einer Ausbeute von 143 mg (0,377 mmol) als weißer Feststoff erhalten (Smp. 155–168 °C), in Ethanol (10 ml) bei 50 °C gelöst, mit Citronensäure (72 mg, 0,377 mmol), gelöst in warmem Ethanol (3 ml), versetzt, 2 h bei RT gerührt und auf 5 ml eingeeengt. Der dabei ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und mit Ethanol (2 × 1 ml) gewaschen. Das Citrat von 1,1-[3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-3,4-dihydro-1H-2-oxa-9-thiafluoren wurde in einer Ausbeute von 179 mg erhalten (weißer Feststoff, Smp. 189–191 °C).

Beispiel 4: 1,1-[3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol Hemicitrat, unpolareres Diastereoisomer

4-Dimethylamino-4-pyridin-2-ylcyclohexanon (654 mg, 3 mmol) und 2-(1H-Indol-3-yl)ethanol ("Tryptophol", 483 mg, 3 mmol) wurden in DCM (50 ml) vorgelegt, innerhalb von 3 min Methansulfonsäure (400 µl, 6,2 mmol) zugegeben und 70 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit 2M NaOH (15 ml) versetzt, 20 min gerührt, die organische Phase abgetrennt und die verbliebende wäßrige Phase mit Dichlormethan (3 × 20 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (2 × 30 ml) gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde an Kieselgel (60 g, EE/Ethanol 2 : 1) chromatographiert und die Base des unpolareren Diastereoisomeren des Zielprodukts in einer Ausbeute von 123 mg gewonnen. 108 mg (0,3 mmol) hiervon wurden heißem Ethanol (15 ml) gelöst, mit einer ebenfalls heißen ethanolischen Citronensäurelösung (58 mg, 0,3 mmol in 1 ml) versetzt und der Ansatz 12 h bei 5 °C belassen. Der entstandene Feststoff wurde abgesaugt. Das Hemicitrat des unpolareren Diastereoisomeren von 1,1-[3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol wurde so in einer Ausbeute von 79 mg erhalten (weißer Feststoff, Smp. 255–260 °C)

Beispiel 5: 1,1-[3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol Citrat, polareres Diastereoisomer

Wie für Beispiel 4 beschrieben wurden auch 415 mg des polareren Diastereoisomeren von 1,1-[3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]indol erhalten. 400 mg (1,1 mmol) hiervon wurden in heißem Ethanol (12 ml) gelöst und heiße ethanolische Citronensäurelösung (insgesamt 211 mg, 1,1 mmol in 2 ml) zugegeben. Der Ansatz wurde 2 h bei 5 °C belassen und dann zur Trockene eingengt. Das Citrat des polareren Diastereoisomeren von 1,1-[3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]indol wurde so in einer Ausbeute von 612 mg erhalten (weißer glasartiger Feststoff, Smp. 96–100 °C).

Beispiel 6 1,1-[3-Dimethylamino-3-(2-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]indol Dimethansulfonat

und

Beispiel 7 1,1-[3-Dimethylamino-3-(2-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]indol Citrat

4-Dimethylamino-4-(2-thienyl)-cyclohexanon (223 mg, 1 mmol) und 2-(1H-Indol-3-yl)ethanol (161 mg, 1 mmol) wurden in abs. DCM gelöst und Methansulfonsäure (0,071 ml, 1,1 mmol) zugegeben. Es wurde 16 h bei RT gerührt, wobei das polarere Diastereomer von 1,1-[3-Dimethylamino-3-(2-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]indol als Dimethansulfonat ausfiel (Beispiel 6). Man erhielt den hellgrauen Feststoff in einer Ausbeute von 25 % (117 mg; Smp. 132°C).

Das Filtrat wurde mit 1M NaOH (20 ml) versetzt und 16 h bei RT gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden eingengt. Dabei wurde ein Substanzgemisch erhalten, das chromatographisch aufgetrennt wurde [Kieselgel G (20 g); EE/Methanol 8:1]. Das unpolarere Diastereoisomer von 1,1-[3-Dimethylamino-3-(2-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]indol wurde dabei in einer Ausbeute von 54 % (196 mg, Smp. 235–238 °C), das polarere Diastereoisomer in einer Ausbeute von 10 % (38 mg) gewonnen.

Zur Herstellung des Citrates wurde das unpolarere Diastereoisomer von 1,1-[3-Dimethylamino-3-(2-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]indol

(170 mg, 0,46 mmol) unter Erwärmen in Ethanol (50 ml) gelöst und mit Citronensäure (98 mg, 0,51 mmol) in Ethanol (5 ml) versetzt. Es wurde 1 h bei RT gerührt. Das Citrat (Beispiel 7) fiel als farblose Verbindung in einer Ausbeute von 60% (153 mg; Smp. 222-225°C) an.

Beispiel 8 1,1-[3-Dimethylamino-3-(3-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetra-hydro-pyrano[3,4-b]indol Hemicitrat

und

Beispiel 9 1,1-[3-Dimethylamino-3-(3-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetra-hydro-pyrano[3,4-b]indol Citrat

Das 4-Dimethylamino-4-(3-thienyl)-cyclohexanon (223 mg, 1 mmol) und 2-(1H-Indol-3-yl)ethanol (161 mg, 1 mmol) wurden in abs. DCM (50 ml) gelöst und mit Methansulfonsäure (0,13 ml, 2,0 mmol) versetzt. Der Ansatz wurde 2 d bei RT gerührt, wobei ein Teil des polareren Diastereoisomers von 1,1-[3-Dimethylamino-3-(3-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetra-hydro-pyrano[3,4-b]indol als Methansulfonat ausfiel. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit DCM gewaschen und in einer Ausbeute von 12 % (55 mg) gewonnen. Das Filtrat wurde mit 0,5M NaOH (20 ml) versetzt und 2 h bei RT gerührt. Dabei fiel das unpolarere Diastereoisomer von 1,1-[3-Dimethylamino-3-(3-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetra-hydro-pyrano[3,4-b]indol als farbloser Feststoff aus und wurde nach Filtration in einer Ausbeute von 38 % (138 mg) mit einem Smp von 291–294 °C erhalten. Die organische Phase des Filtrats wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit DCM (2 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen lieferten ein Diastereoisomerengemisch (184 mg, 50 %). Nach Versetzen mit Methanol (10 ml) wurde nur das polarere Diastereoisomer von 1,1-[3-Dimethylamino-3-(3-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetra-hydro-pyrano[3,4-b]indol (45 mg, 12 %, Fp. 235–238 °C) gelöst, der Rückstand war das unpolarere Diastereoisomer.

Zur Herstellung des Citrates wurde das unpolarere Diastereoisomer von 1,1-[3-Dimethylamino-3-(3-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetra-hydro-pyrano[3,4-b]indol (111 mg, 0,3 mmol) in Ethanol (35 ml) unter Erwärmen bei 50 °C suspendiert und mit Citronensäure (60 mg, 0,31 mmol) in Ethanol (5 ml) versetzt. Es wurde 16 h bei RT gerührt. Das ausgefallene Hemicitrat (Beispiel 8) wurde abgesaugt und mit Ethanol

(2 × 5 ml) gewaschen. Die farblose Verbindung wurde in einer Ausbeute von 79 % (110 mg; Smp. 246-250°C) erhalten.

Das polarere Diastereoisomer (81 mg, 0,22 mmol) wurde in Ethanol (20 ml) gelöst, mit Citronensäure (46 mg, 0,24 mmol) in Ethanol (3 ml) versetzt und 16 h bei RT gerührt. Die klare Mischung wurde auf 3 ml eingeeengt, mit Diethylether (40 ml) versetzt und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Das polarere Citrat fiel als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 63 % (77 mg; Smp. 245-248°C) aus.

Beispiel 10 1,1-[3-Dimethylamino-3-(2-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetra-hydro-pyrano[3,4-b]-6-fluorindol Hemicitrat

und

Beispiel 11 1,1-[3-Dimethylamino-3-(2-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetra-hydro-pyrano[3,4-b]-6-fluorindol Citrat

4-Dimethylamino-4-(2-thienyl)-cyclohexanon (223 mg, 1 mmol) und 5-Fluor-2-(1H-indol-3-yl)ethanol (179 mg, 1 mmol) wurden in abs. DCM (50 ml) vorgelegt und mit Methansulfonsäure (0,13 ml, 2,0 mmol) versetzt. Der Ansatz wurde 20 h bei RT gerührt und anschließend mit 0,5M NaOH (20 ml) versetzt und 2 h bei RT gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Aus den organischen Phasen wurde ein Diastereoisomerengemisch von 1,1-[3-Dimethylamino-3-(2-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetra-hydro-pyrano[3,4-b]-6-fluorindol (382 mg) erhalten. Dieses wurde aus Propan-2-ol (70 ml) umkristallisiert. Dabei fiel das unpolarere Diastereoisomer aus (165 mg, 43%). Aus dem Filtrat wurde nach dem Einengen ein Diastereoisomerengemisch isoliert (211 mg). Nach chromatographischer Trennung dieses Gemisches [Kieselgel G (40 g); EE/Cyclohexan 1:1 (400 ml), EE (400 ml), EE/Methanol 4:1 (300 ml)] wurden das unpolarere Diastereoisomer (67 mg, 17 %, Smp. 225–230 °C) und das polarere Diastereoisomer (110 mg, 29 %, Smp. 197–202 °C) als farblose Feststoffe gewonnen.

Zur Herstellung des Citrates wurde das unpolarere Diastereoisomer (165 mg, 0,43 mmol) in Ethanol (50 ml) unter Erwärmen suspendiert und mit Citronensäure (93 mg, 0,48 mmol) in Ethanol (5 ml) versetzt. Es wurde 30 min bei 50 °C und 16 h bei RT gerührt. Das Hemicitrat wurde abgesaugt und mit Ethanol gewaschen. Die farblose

Verbindung wurde in einer Ausbeute von 54 % (111 mg; Smp. 199-201°C) erhalten (Beispiel 10).

Das polarere Diastereoisomer (91 mg, 0,236 mmol) wurde in Ethanol (15 ml) bei 40 °C gelöst, mit Citronensäure (52 mg, 0,27 mmol) in Ethanol (5 ml) versetzt und 2 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde auf 3 ml eingeeengt, mit Ether (40 ml) versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das polarere Hemicitrat fiel als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 93 % (106 mg; Smp. 137-140°C) aus (Beispiel 11).

Beispiel 12 1,1-[3-Dimethylamino-3-(3-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetra-hydro-pyrano[3,4-b]-6-fluorindol Dimethansulfonat
und

Beispiel 13 1,1-[3-Dimethylamino-3-(3-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetra-hydro-pyrano[3,4-b]-6-fluorindol Hemicitrat

4-Dimethylamino-4-(3-thienyl)-cyclohexanon (446,6 mg, 2 mmol) und 5-Fluor-2-(1H-indol-3-yl)ethanol (394,4 mg, 2 mmol) wurden in abs. 1,2-Dichlorethan (30 ml) gelöst und mit Methansulfonsäure (0,13 ml, 2 mmol) versetzt. Der Ansatz wurde 20 h bei RT gerührt. Dann wurde das ausgefallene Methansulfonat des polareren Diastereoisomers abgesaugt und mit 1,2-Dichlorethan gewaschen. Der hellgraue Feststoff wurde in einer Ausbeute von 76 % (733 mg; Smp. 143-145°C) gewonnen (Beispiel 12).

Das Filtrat wurde mit 1M NaOH (30 ml) versetzt und 2 h bei RT gerührt. Dabei fiel das unpolarere Diastereoisomer als farbloser Feststoff aus und wurde in einer Ausbeute von 8 % (58,5 mg) erhalten. Die Phasen des Filtrats wurden getrennt und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen enthielten ein Diastereoisomerengemisch (300,3 mg).

Zur Herstellung des Citrats wurde das Diastereoisomerengemisch (126 mg, 0,33 mmol) unter Erwärmen bei 50°C in Ethanol (100 ml) suspendiert und mit Citronensäure (69,2 mg, 0,36 mmol) in Ethanol (5 ml) versetzt. Es wurde 2 h bei RT gerührt und über Nacht bei 10 °C aufbewahrt. Das ausgefallene Hemicitrat des unpolareren Diastereoisomers wurde abgesaugt. Die farblose Verbindung wurde in einer Ausbeute von 60 % (94 mg; Smp. 227-229°C) erhalten (Beispiel 13).

Beispiel 14 1,1-[3-Methylamino-3-(2-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]indol Citrat

4-Methylamino-4-thiophen-2-yl-cyclohexanon (418,6 mg, 2,0 mmol) und 2-(1H-Indol-3-yl)-ethanol (322,4 mg, 2,0 mmol) wurden in 50ml DCM gelöst und schnell mit Trifluormethansulfonsäure (0,18 ml, 2,03 mmol) versetzt. Nach 20h Rühren bei RT wurde der Ansatz 20min. mit 20ml 2M NaOH gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden im Vakuum zur Trockene eingeeengt und der Rückstand in 25ml Methanol suspendiert. Der farblose Feststoff wurde abgesaugt, und man erhielt so in einer Ausbeute von 363mg (51%) 1,1-[3-Methylamino-3-(2-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]indol.

Zur Herstellung des Citrats wurde 1,1-[3-Methylamino-3-(2-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]indol (352 mg, 1,0 mmol) in heißem Ethanol (30 ml) gelöst und mit Citronensäure (200 mg, 1,04 mmol) in heißem Ethanol (5 ml) versetzt. Es wurde 15h bei 5°C stehen gelassen. Das ausgefallene Citrat wurde abgesaugt und als farblose Verbindung in einer Ausbeute von 69% (377mg; Smp. 201-203°C) erhalten (Beispiel 14).

Beispiel 15 1,1-[3-Methylamino-3-(2-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-6-fluorindol Citrat

4-Methylamino-4-thiophen-2-yl-cyclohexanon (418,6 mg, 2,0 mmol) und 2-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)-ethanol (358,3 mg, 2,0 mmol) wurden in 50ml DCM gelöst und schnell mit Trifluormethansulfonsäure (0,18 ml, 2,03 mmol) versetzt. Nach 20h Rühren bei RT wurde der Ansatz 20min. mit 20ml 2M NaOH gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden im Vakuum zur Trockene eingeeengt und der Rückstand in Methanol suspendiert. Der farblose Feststoff wurde abgesaugt, und man erhielt so in einer Ausbeute von 697mg (94%) 1,1-[3-Methylamino-3-(2-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-6-fluorindol.

Zur Herstellung des Citrats wurde der spirocyclische Ether (680 mg, 1,84 mmol) in heißem Ethanol (50 ml) gelöst und mit Citronensäure (384 mg, 2,0 mmol) in heißem Ethanol (10 ml) versetzt. Es wurde 15h bei 5°C stehen gelassen. Das ausgefallene

Citrat wurde abgesaugt und als farblose Verbindung in einer Ausbeute von 67% (694mg; Smp. 207-209°C) erhalten (Beispiel 15).

3-Brommethyl-thiophen

N-Bromsuccinimid (35,6 g; 0,20 mol) und Benzoylperoxid (0,4 g; 0,0013 mol) wurden binnen 90 min bei 90 °C portionsweise zu einer Mischung von 3-Methylthiophen (22 g; 0,203 mol) und Benzoylperoxid (0,4 g; 0,0013 mol) in trockenem Benzol gegeben. Nach vollständiger Umsetzung (dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle) wurde auf 0°C abgekühlt und gefiltert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt. Es wurden 34 g 3-Brommethyl-thiophen (rotbraune Flüssigkeit) erhalten.

Thiophen-3-yl-acetonitril

Natriumcyanid (12,03 g; 0,25 mol) und katalytische Mengen Tetra-*n*-butylammoniumbromid wurden zu einer Mischung von 3-Brommethyl-thiophen (29 g; 0,16 mol) in Dichlormethan (175 ml) und Wasser (50 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde unter Rückfluß gerührt. Nach vollständiger Umsetzung (dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle) wurde die organische Phase abgetrennt und mit Wasser gewaschen (3 x 500 ml), getrocknet (Natriumsulfat) und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 3% Essigester in *n*-Hexan) ergab 9 g Thiophen-3-yl-acetonitril (44 %; rotbraune Flüssigkeit).

5-Cyano-2-oxo-5-thiophen-3-yl-cyclohexancarbonsäureethylester

Zu Thiophen-3-yl-acetonitril (27,5 g; 0,22 mol) gelöst in 350 ml Toluol wurden 3-Brompropionsäureethylester (96,14 g; 0,53 mol) zugefügt. Anschließend wurde Natriumamid (74,03 g; 1,9 mol) portionsweise binnen 1 h bei 0 bis 10 °C zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde danach ca. 1 h unter Rückfluß gerührt. Nach vollständiger Umsetzung (dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle) wurde überschüssiges Natriumamid mit Essigsäure/ Wasser (500 ml; 2 : 1) bei 0 bis 5 °C zerstört. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit Natriumhydrogencarbonatlösung (300 ml) neutralisiert, getrocknet (Natriumsulfat) und im Vakuum eingeeengt. Es wurden 40 g 5-Cyano-2-oxo-5-thiophen-3-yl-cyclohexancarbonsäureethylester (gelbe Flüssigkeit) erhalten.

4-Oxo-1-thiophen-3-yl-cyclohexancarbonitril

5-Cyano-2-oxo-5-thiophen-3-yl-cyclohexancarbonsäureethylester (40 g; 0,14 mol) gelöst in einer Mischung aus konzentrierter Salzsäure (200 ml) und Eisessig (400 ml) wurde unter Rühren ca. 4 h zum Rückfluß erhitzt. Nach vollständiger Umsetzung (dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle) wurde Wasser (100 ml) hinzugefügt und mit wäßriger Natronlauge (200 ml) neutralisiert sowie mit Essigester (2 x 400 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumhydrogencarbonatlösung (200 ml) und Wasser (100 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 25% Essigester in n-Hexan) ergab 12,5 g 4-Oxo-1-thiophen-3-yl-cyclohexancarbonitril (42%; blaßgelber Feststoff).

8-Thiophen-3-yl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril

Zu 4-Oxo-1-thiophen-3-yl-cyclohexancarbonitril (22 g; 0,107 mol) gelöst in Toluol (500 ml) wurden katalytische Mengen para-Toluolsulfonsäure und Ethylenglykol (13,3 g; 0,21 mol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde ca. 2 h unter Rückfluß gerührt. Nach vollständiger Umsetzung (dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle) wurde die Toluolphase abgetrennt, mit Natriumhydrogencarbonatlösung (200 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und im Vakuum eingeeengt. Es wurden 25 g 8-Thiophen-3-yl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril (95%; farbloser Feststoff) erhalten.

8-Thiophen-3-yl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure

Zu 8-Thiophen-3-yl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril (25 g; 0,095 mol) gelöst in Ethylenglykol (226 ml) wurde Kaliumhydroxid (28 g; 0,5 mol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde ca. 12 h unter Rückfluß gerührt. Nach vollständiger Umsetzung (dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle) wurde die Reaktionsmischung mit verdünnter Salzsäure auf pH ca. 1 eingestellt. Der entstandene Niederschlag wurde gefiltert und getrocknet. Es wurden 15 g 8-Thiophen-3-yl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure (55 %; blaßgelber Feststoff) erhalten.

8-Isocyanato-8-thiophen-3-yl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan

Zu 8-Thiophen-3-yl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure (15 g; 56 mmol) gelöst in Anisol (160 ml) wurden Azidophosphorsäurediphenylester (15,4 g; 56 mmol) und Triethylamin (5,66 g; 55 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 h auf 90 bis 100 °C erhitzt. Nach vollständiger Umsetzung (dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle) wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, 10% Essigester in n-Hexan). Es wurden 6 g 8-Isocyanato-8-thiophen-3-yl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan erhalten (41%; farblose Flüssigkeit).

Methyl-(8-thiophen-3-yl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-amin

Zu 8-Isocyanato-8-thiophen-3-yl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan (6 g; 22,6 mmol) gelöst in trockenem THF (70 ml) wurde portionsweise Lithiumaluminiumhydrid (1,7 g) bei 0 bis 5 °C gegeben. Die Reaktionsmischung wurde ca. 1,5 h unter Rückfluß gerührt. Nach vollständiger Umsetzung (dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle) wurde überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid mit gesättigter wäßriger Natriumsulfatlösung (20 ml) zerstört. Der sich bildende Niederschlag wurde über Celite abfiltriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und mit Essigester extarhiert (3 x 100 ml). Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet (Natriumsulfat) und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 50% Essigester in n-Hexan) ergab 2,5 g Methyl-(8-thiophen-3-yl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-amin (43%; weißer, niedrigschmelzender Feststoff).

Beispiel 16: 1,1-[3-Methylamino-3-(3-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]indol Citrat

Beispiel 16 wurde analog zu Beispiel 14 aus 4-Methylamino-4-thiophen-3-yl-cyclohexanon und 2-(1H-Indol-3-yl)-ethanol hergestellt.

Beispiel 17: 1,1-[3-Methylamino-3-(3-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-6-fluorindol Citrat

Beispiel 17 wurde analog zu Beispiel 15 aus 4-Methylamino-4-thiophen-3-yl-cyclohexanon und 2-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)-ethanol hergestellt.

Untersuchungen zur Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen:

Messung der ORL1-Bindung

Die Cyclohexan-Derivate der allgemeinen Formel I wurden in einem Rezeptor-bindungsassay mit ^3H -Nociceptin/Orphanin FQ mit Membranen von rekombinanten CHO-ORL1 Zellen untersucht. Dieses Testsystem wurde gemäß der von Ardati et al. (Mol. Pharmacol., 51, 1997, S. 816-824) vorgestellten Methode durchgeführt. Die Konzentration von ^3H -Nociceptin/Orphanin FQ betrug bei diesen Versuchen 0.5 nM. Die Bindungsassays wurden mit je 20 μg Membranprotein je 200 μl Ansatz in 50 mM Hepes, pH 7,4, 10 mM MgCl_2 und 1 mM EDTA durchgeführt. Die Bindung an den ORL1-Rezeptor wurde unter Verwendung von je 1 mg WGA-SPA Beads (Amersham-Pharmacia, Freiburg), durch einstündige Inkubation des Ansatzes bei RT und anschliessende Messung im Szintillationscounter Trilux (Wallac, Finnland), bestimmt. Die Affinität wird in Tabelle 1 als nanomolarer K_i -Wert in oder % Inhibition bei $c=1 \mu\text{M}$ angegeben.

Messung der μ -Bindung

Die Rezeptoraffinität zum humanen μ -Opiatrezeptor wurde in einem homogenen Ansatz in Mikrotiterplatten bestimmt. Hierzu wurden Verdünnungsreihen des jeweils zu prüfenden substituierten substituierten Cyclohexyl-1,4-diamin -Derivates mit einer Rezeptormembranpräparation (15-40 μg Protein pro 250 μl Inkubationsansatz) von CHO-K1-Zellen, welche den humanen μ -Opiatrezeptor exprimieren (RB-HOM-Rezeptormembran-Präparation der Firma NEN, Zaventem, Belgien) in Gegenwart von 1 nmol/l des radioaktiven Liganden [^3H]-Naloxon (NET719, Firma NEN, Zaventem, Belgien) sowie von 1 mg WGA-SPA-Beads (Wheat germ agglutinin SPA Beads der Firma Amersham/Pharmacia, Freiburg, Deutschland) in einem Gesamtvolumen von 250 μl für 90 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Als Inkubationspuffer wurde 50 mmol/l Tris-HCl supplementiert mit 0,05 Gew.-% Natriumazid und mit 0,06 Gew.-% bovinem Serumalbumin verwendet. Zur Bestimmung der unspezifischen Bindung wurde zusätzlich 25 $\mu\text{mol/l}$ Naloxon zugegeben. Nach Beendigung der neunzigminütigen Inkubationszeit wurden die Mikrotiterplatten für 20 Minuten bei 1000 g abzentrifugiert und die Radioaktivität in einem β -Counter (Microbeta-Trilux, Firma PerkinElmer Wallac, Freiburg, Deutschland) vermessen. Es wurde die prozentuale Verdrängung des radioaktiven

Liganden aus seiner Bindung zum humanen μ -Opiatrezeptor bei einer Konzentration der Prüfsubstanzen von 1 $\mu\text{mol/l}$ bestimmt und als prozentuale Hemmung (%Hemmung) der spezifischen Bindung angegeben. Teilweise wurden ausgehend von der prozentualen Verdrängung durch unterschiedliche Konzentrationen der zu prüfenden Verbindungen der allgemeinen Formel I IC_{50} Hemmkonzentrationen berechnet, die eine 50-prozentige Verdrängung des radioaktiven Liganden bewirken. Durch Umrechnung mittels der Cheng-Prusoff-Beziehung wurden K_i -Werte für die Prüfsubstanzen erhalten.

Beispiel-Nummer	ORL1 Ki (nM) oder % Hemmung	OR μ _Nal Ki (nM) oder % Hemmung
1	1,60	2,80
3	49%	140,00
4	0,49	0,08
5	29%	210,00
6	37%	47%
7	0,56	0,27
8	0,26	0,12
10	0,66	0,09
11	41%	53%
12	59%	150,00
13	0,61	0,08

Analgesieprüfung im Tail-Flick-Test an der Maus

Die Mäuse wurden jeweils einzeln in einen Testkäfig gesetzt und die Schwanzbasis dem fokussierten Wärmestrahle einer elektrischen Lampe (Tail-flick-Typ 50/08/1.bc, Labtec, Dr. Hess) ausgesetzt. Die Lampenintensität wurde so eingestellt, daß die Zeit vom Einschalten der Lampe bis zum plötzlichen Wegzucken des Schwanzes (Schmerzlatenz) bei unbehandelten Mäusen 3 bis 5 Sekunden betrug. Vor der

Applikation der Lösungen enthaltend die erfindungsgemäße Verbindung bzw. der jeweiligen Vergleichslösungen wurden die Mäuse innerhalb von fünf Minuten zweimal vorgetestet und der Mittelwert dieser Messungen als Vortestmittelwert berechnet.

Die Lösungen der erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I sowie die Vergleichslösungen wurden dann intravenös appliziert. Die Schmerzmessung wurde jeweils 10, 20, 40 und 60 Minuten nach der intravenösen Applikation durchgeführt. Die analgetische Wirkung wurde als Zunahme der Schmerzlatenz (% des maximal möglichen antinociceptiven Effektes) nach der folgenden Formel bestimmt:

$$[(T_1 - T_0) / (T_2 - T_0)] \times 100$$

Hierbei ist die Zeit T_0 die Latenzzeit vor der Applikation, die Zeit T_1 die Latenzzeit nach der Applikation der Wirkstoffkombination und die Zeit T_2 die maximale Expositionsdauer (12 Sekunden).

Beispiel Nr.	Tail Flick (Maus, i.v.) ED ₅₀
7	3,5 µg/kg
10	0,028 mg/kg
13	0,027 mg/kg

Für Beispiel 7 wird als weitere Wirkung an der Maus beobachtet, dass es Muskelrelaxation und Narkose auslöst.

Beispiel 7 weist eine gegenüber reinen μ -Opioiden (wie Morphin) reduzierte Platzpräferenz auf (Platzpräferenz siehe Tzschentke, T.M. 1998, *Prog. Neurobiol.*, **56**, 613 672).

Entzugsspringen an der Maus

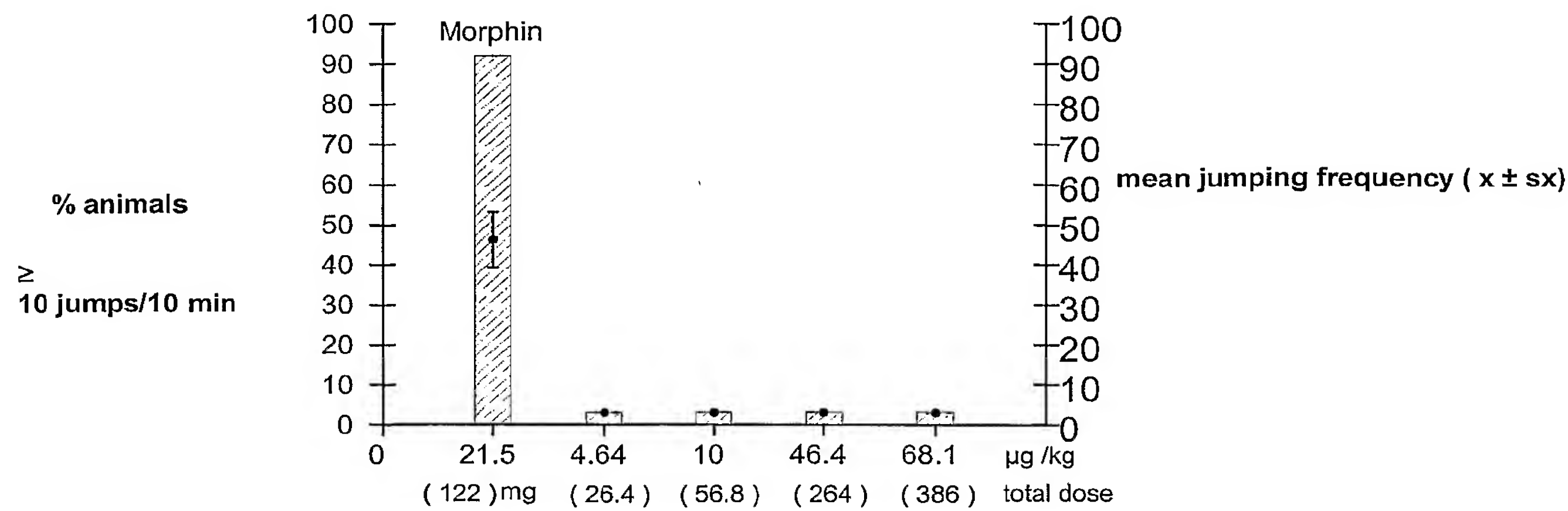
Jumping-test an der Maus: Versuch zur Bestimmung der körperlichen Abhängigkeit nach der Methode von Saelens et al, 1971

Die Testsubstanzen werden insgesamt 7x über zwei Tage intraperitoneal appliziert. 5 Applikationen erfolgen am ersten Tag um 9:00, 10:00, 11:00, 13:00 und 15:00 Uhr und am zweiten Tag um 9:00 und 11:00 Uhr. Die ersten 3 Applikationen werden in aufsteigenden Dosierungen (Dosierungsschema) gegeben und dann weiter in der Dosierung der dritten. Der Entzug wird 2 Stunden nach der letzten Substanzapplikation mit Naloxon 30 mg/kg (i.p.) präzipitert. Unmittelbar danach werden die Tiere einzeln in durchsichtige Beobachtungsboxen (Höhe 40 cm, Durchmesser 15 cm) gesetzt und die Sprungreaktionen über 15 Minuten in jeweils 5-Minuten-Perioden gezählt. Morphin wird in einer Dosierung als Vergleich/Standard mitgeführt.

Die Quantifizierung des Entzugs erfolgt über die Anzahl der Sprünge 0 bis 10 min. nach Naloxonapplikation. Die Anzahl der Tiere pro Gruppe mit mehr als 10 Sprüngen/ 10 min wird bestimmt und als "% positive Tiere" dokumentiert. Außerdem wird die durchschnittliche Sprung-Frequenz in der Gruppe errechnet. Pro Gruppe werden 12 Tiere eingesetzt

Die folgende Abbildung zeigt die dosisabhängige Ausprägung des Naloxon-induzierten Entzugsspringen an der Maus für Beispiel 7.

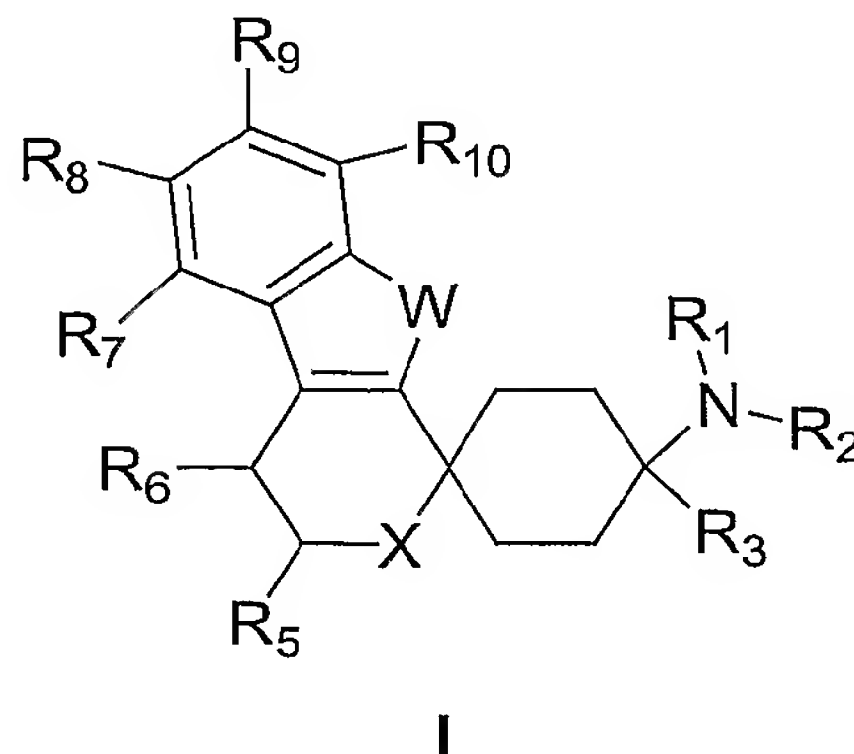
Beispiel 7



Das Entzugsspringen wird vollständig unterdrückt.

Patentansprüche

1. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate der allgemeinen Formel I,



, worin

R^1 und R^2 , unabhängig voneinander für H; CHO; C_{1-5} -Alkyl jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkyl gebundenes Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, stehen;

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen für $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{11}CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ stehen,

wobei R^{11} H; C_{1-5} -Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkyl gebundenes Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bedeutet;

R^3 für Heteroaryl oder C_{1-3} -Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert, steht;

W für NR^4 , O oder S steht

und

R^4 für H; C_{1-5} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, oder Heteroaryl, jeweils substituiert oder unsubstituiert; über eine C_{1-3} -Alkyl-Gruppe gebundenes Aryl, Heteroaryl oder Cycloalkyl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; COR^{12} ; SO_2R^{12} steht,

wobei R^{12} H; C_{1-5} -Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkyl gebundenes Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; OR^{13} ; $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ bedeutet;

R^5 für $=\text{O}$; H; COOR^{13} , CONR^{13} , OR^{13} ; C_{1-5} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C_{3-8} -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C_{1-3} -Alkyl gebundenes Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

R^6 für H; F, Cl, NO_2 , CF_3 , OR^{13} , SR^{13} , SO_2R^{13} , $\text{SO}_2\text{OR}^{13}$, CN, COOR^{13} , $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$; C_{1-5} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C_{3-8} -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach

substituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

oder R⁵ und R⁶ gemeinsam (CH₂)_n mit n = 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeuten, wobei einzelne Wasserstoffatome auch durch F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, CN oder C₁₋₅-Alkyl ersetzt sein können;

R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander für H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; C₁₋₅-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, stehen;

wobei R¹³ H; C₁₋₅-Alkyl jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

R¹⁴ und R¹⁵ unabhängig voneinander H; C₁₋₅-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeuten;

oder R^{14} und R^{15} zusammen $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{16}\text{CH}_2\text{CH}_2$ oder $(\text{CH}_2)_{3-6}$ bilden,

wobei R^{16} H; C_{1-5} -Alkyl gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

X für O, S, SO, SO_2 oder NR^{17} steht;

R^{17} für H; C_{1-5} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt; COR^{12} oder SO_2R^{12} steht,

in Form des Razemats; der Enantiomere, Diastereomere, Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; der Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Kationen.

2. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 und R^2 unabhängig voneinander für H, C_{1-5} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, oder CHO stehen, und/oder R^3 für Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, steht
3. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R^5 für H, C_{1-5} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert oder COOR^{13} steht und R^6 H oder C_{1-5} -Alkyl bedeutet.
4. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig voneinander für H; C_{1-5} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach

substituiert; F, Cl, Br, I, CF₃, OH, OCH₃, NH₂, COOH, COOCH₃, NHCH₃ oder N(CH₃)₂ oder NO₂ stehen.

5. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass
W für NR⁴, O oder S steht und X O, S, SO, SO₂ oder NR¹⁷ bedeutet,
R¹ und R² unabhängig voneinander für H; C₁₋₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, ein- oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder CHO steht
R³ für Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;
R⁴ für H; C₁₋₃-Alkyl, ein- oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;
CO(CH₂)_mH mit m = 0 bis 2, steht, und/oder
R⁵ und R⁶ jeweils für H stehen und/oder
R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander für H; C₁₋₅-Alkyl, OC₁₋₃-Alkyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, CF₃, OH, SH, SCH₃, OCH₃, NH₂, COOH, COOCH₃, NHCH₃ oder N(CH₃)₂ oder NO₂, stehen.
6. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ und R² unabhängig voneinander H oder CH₃ bedeuten, wobei R¹ und R² nicht gleichzeitig H bedeuten.
7. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, dass
W für NR⁴ steht und X O bedeutet,
R¹ und R² unabhängig voneinander für H; C₁₋₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, ein- oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder CHO steht
R³ für Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht
R⁴ für H; C₁₋₃-Alkyl, ein- oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;
CO(CH₂)_mH mit m = 0 bis 2, steht,
R⁵ und R⁶ jeweils für H stehen und/oder
R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander für H; C₁₋₅-Alkyl, OC₁₋₃-Alkyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert

oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, CF₃, OH, SH, SCH₃, OCH₃, NH₂, COOH, COOCH₃, NHCH₃ oder N(CH₃)₂ oder NO₂, stehen.

8. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, dass R³ Thienyl oder Pyridyl bedeutet

9. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-8, dadurch gekennzeichnet, dass

der Rest R⁵ für H, CH₃, COOCH₃ oder CH₂OH steht

der Rest R⁶ für H steht

die Reste R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ für H stehen

oder

einer der Reste R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ für H; C₁₋₅-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃ oder N(CH₃)₂ oder NO₂ steht, während die übrigen Reste H bedeuten,

oder

zwei der Reste R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander für H; C₁₋₅-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃ oder N(CH₃)₂ oder NO₂ stehen, während die übrigen Reste H bedeuten.

10. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-9, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ und R² CH₃ bedeuten und R³ Thienyl oder Pyridyl bedeutet.

11. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-10, dadurch gekennzeichnet, dass W für NR⁴, X für O und R⁴ für H, CH₃, C₂H₅, Acetyl, Phenyl, Benzyl oder COR¹² steht.

12. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-11 aus der Gruppe

1,1-[3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-3,4-dihydro-1H-2,9-diazafluoren

2-Acetyl-1,1-[3-dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-3,4-dihydro-1H-2,9-diazafluoren

1,1-[3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-3,4-dihydro-1H-2-oxa-9-thiafluoren

1,1-[3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol Hemicitrat, unpolareres Diastereoisomer

1,1-[3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol Citrat, polareres Diastereoisomer

1,1-[3-Dimethylamino-3-(2-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]indol Dimethansulfonat; polareres Diastereomer

1,1-[3-Dimethylamino-3-(2-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]indol Citrat; unpolareres Diastereomer

1,1-[3-Dimethylamino-3-(3-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]indol Hemicitrat; unpolareres Diastereomer

1,1-[3-Dimethylamino-3-(3-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]indol Citrat; polareres Diastereomer

1,1-[3-Dimethylamino-3-(2-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-6-fluorindol Hemicitrat; unpolareres Diastereomer

1,1-[3-Dimethylamino-3-(2-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-6-fluorindol Citrat; polareres Diastereomer

1,1-[3-Dimethylamino-3-(3-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-6-fluorindol Dimethansulfonat; polareres Diastereomer

1,1-[3-Dimethylamino-3-(3-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-6-fluorindol Hemicitrat; unpolareres Diastereomer

1,1-[3-Methylamino-3-(2-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]indol Citrat

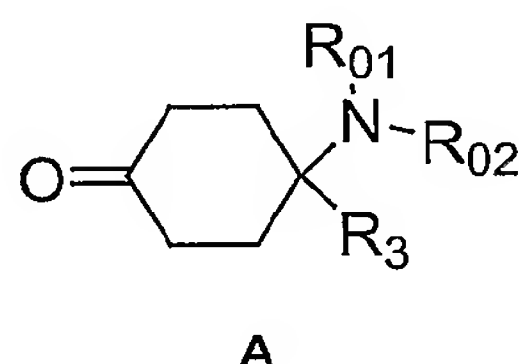
1,1-[3-Methylamino-3-(2-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-6-fluorindol Citrat

1,1-[3-Methylamino-3-(3-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]indol Citrat

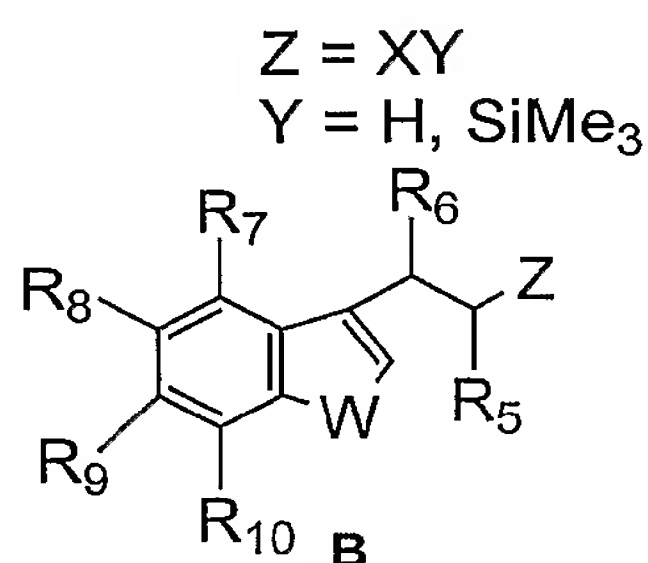
1,1-[3-Methylamino-3-(3-thienyl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-6-fluorindol Citrat

gegebenenfalls auch als Gemisch.

13. Verfahren zur Herstellung von spirocyclischen Cyclohexanderivaten gemäß einem der Ansprüche 1-12, dadurch gekennzeichnet, dass ein Edukt der allgemeinen Formel A



wobei die Reste R^{01} und R^{02} die für R^2 angegebene Bedeutung haben und zusätzlich für eine Schutzgruppe stehen können, unter Zugabe von Säure, oder deren Trimethylsilylester, beispielsweise Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester, Trifluormethansulfonsäure, Essigsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure oder Trifluoressigsäure, in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise Dichlorethan, Dichlormethan, Chloroform, Acetonitril, Diethylether oder Nitromethan, mit einem Edukt der allgemeinen Formel B

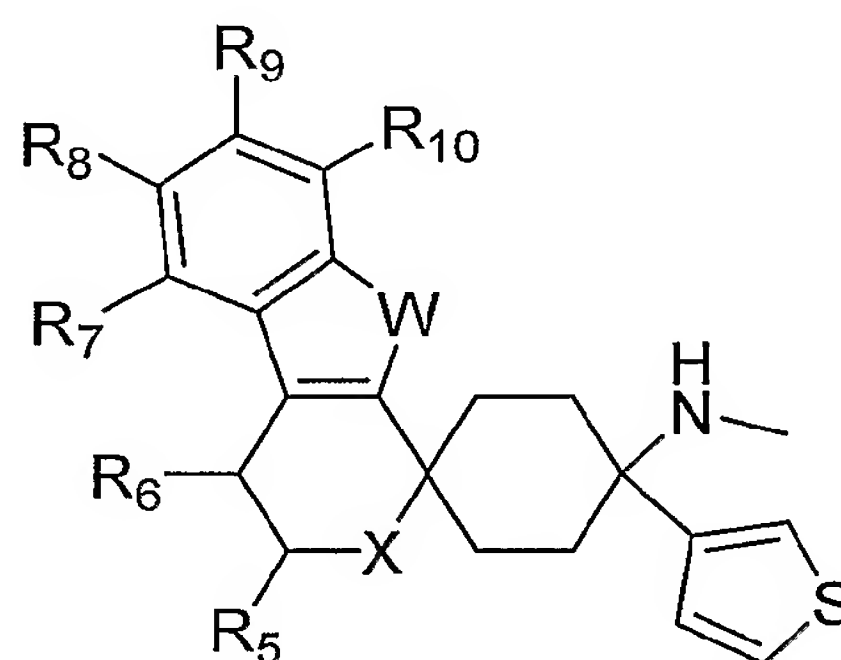


umgesetzt wird, wobei die Reste R^1 - R^{10} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

14. Verfahren zur Herstellung von spirocyclischen Cyclohexanderivaten gemäß Anspruch 1, bei denen $X NR^{17}$ und $R^{17} COR^{12}$ oder SO_2R^{12} bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass ein spirocyclisches Cyclohexanderivat, bei

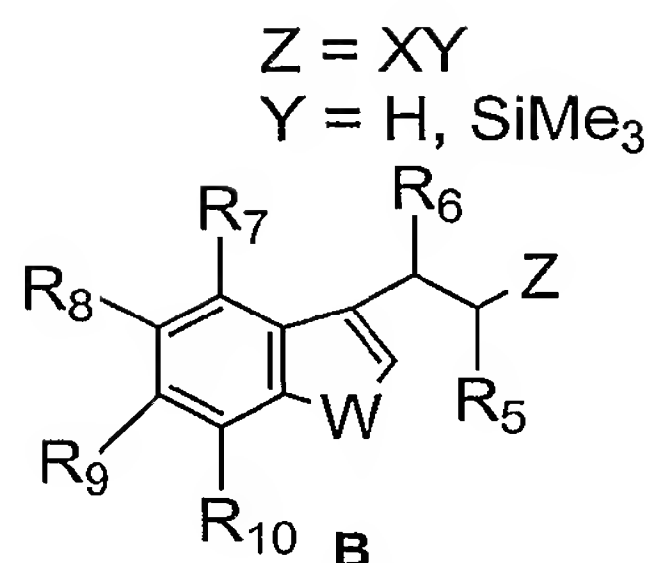
dem X NH bedeutet, unter Zugabe von Base, beispielsweise Triethylamin, mit einem Anhydrid oder einem Säurechlorid umgesetzt wird, vorzugsweise unter Mikrowelleneinstrahlung.

15. Verfahren zur Herstellung von spirocyclischen Cyclohexanderivaten gemäß Anspruch 1, bei denen X SO oder SO₂ bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass ein spirocyclisches Cyclohexanderivat, bei dem X S bedeutet, mit Hilfe eines Oxidationsmittels, beispielsweise H₂O₂, oxidiert wird.
16. Verfahren zur Herstellung von spirocyclischen Cyclohexanderivaten der allgemeinen Formel Ib



Ib

, dadurch gekennzeichnet, dass Thiophen-3-yl-acetonitril mit einem Acrylester oder einem 3-Brompropionsäureester umgesetzt, verseift, decarboxyliert und mit Schutzgruppen versehen wird, die Nitrilgruppe durch Verseifung in die Carbonsäure und dann in das Isocyanat überführt wird, anschließend mit einem Reduktionsmittel, beispielsweise Lithiumaluminiumhydrid, umgesetzt und nach Entfernung der Schutzgruppen unter Zugabe von Säure oder deren Trimethylsilylester, beispielsweise Trifluormethansulfonsäuretrimethylsilylester, Trifluormethansulfonsäure, Essigsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure oder Trifluoressigsäure, in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise Dichlorethan, Dichlormethan, Chloroform, Acetonitril, Diethylether oder Nitromethan, mit einem Edukt der allgemeinen Formel B



umgesetzt wird.

17. Arzneimittel enthaltend wenigstens ein spirocyclisches Cyclohexan -Derivat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, gegebenenfalls in Form seines Razemats, der reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren und Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in Form seiner Säuren oder seiner Basen oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze oder Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Kationen; oder in Form seiner Solvate, insbesondere der Hydrate, sowie gegebenenfalls enthaltend geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weiterer Wirkstoffe.
18. Verwendung eines spirocyclischen Cyclohexan-Derivates gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, gegebenenfalls in Form seines Razemats, der reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren und Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in Form seiner Säuren oder seiner Basen oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze oder Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Kationen; oder in Form seiner Solvate, insbesondere der Hydrate; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, neuropathischem oder chronischem Schmerz.
19. Verwendung eines spirocyclisches Cyclohexan-Derivats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch und/oder -abhängigkeit, als Muskelrelaxanz oder Anesthetikum, bzw. zur Coadministration bei Behandlung mit einem opioiden Analgetikum oder mit einem

Anesthetikum, zur Behandlung von Entzugerscheinungen und/oder zur Reduzierung des Suchtpotentials von Opioiden.

20. Verwendung eines spirocyclisches Cyclohexan-Derivats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angstzuständen, von Stress und mit Stress verbundenen Syndromen, Depressionen, Epilepsie, Alzheimer Erkrankung, seniler Demenz, allgemeinen kognitiven Dysfunktionen, Lern- und Gedächtnis-Störungen (als Nootropikum), sexuellen Dysfunktionen, kardiovaskulären Erkrankungen, Hypotension, Hypertension, Tinnitus, Pruritus, Migräne, Schwerhörigkeit, mangelnder Darmmotilität, gestörter Nahrungsaufnahme, Anorexie, Fettsucht, lokomotorischen Störungen, Diarrhoe, Kachexie, Harninkontinenz bzw. als Antikonvulsivum, zur Diurese oder Antinatriurese, Anxiolyse, zur Modulation der Bewegungsaktivität, zur Modulation der Neurotransmitter-Ausschüttung und Behandlung damit verbundener neurodegenerativer Erkrankungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/014539

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D495/10 C07D491/04 A61K31/407 A61P29/00 C07D471/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 466 548 A (ADIR ET COMPAGNIE) 15 January 1992 (1992-01-15) the whole document -----	1-20
A	EP 1 142 587 A (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD) 10 October 2001 (2001-10-10) claim 4 -----	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 May 2005

Date of mailing of the international search report

15/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Grassi, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/014539

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 0466548	A	15-01-1992	FR	2663935 A1	03-01-1992
			AU	636232 B2	22-04-1993
			AU	7929391 A	02-01-1992
			CA	2045450 A1	28-12-1991
			EP	0466548 A1	15-01-1992
			IE	912225 A1	01-01-1992
			JP	4243879 A	31-08-1992
			NZ	238709 A	26-05-1992
			OA	9374 A	15-09-1992
			PT	98101 A	31-03-1992
			ZA	9104970 A	29-04-1992
EP 1142587	A	10-10-2001	AU	1691500 A	31-07-2000
			CA	2356269 A1	06-07-2000
			EP	1142587 A1	10-10-2001
			WO	0038720 A1	06-07-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/014539

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D495/10 C07D491/04 A61K31/407 A61P29/00 C07D471/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 466 548 A (ADIR ET COMPAGNIE) 15. Januar 1992 (1992-01-15) das ganze Dokument	1-20
A	EP 1 142 587 A (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD) 10. Oktober 2001 (2001-10-10) Anspruch 4	1-20

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. Mai 2005

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

15/06/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Grassi, D

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/014539

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument			Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung	
EP 0466548	A	15-01-1992	FR	2663935	A1		03-01-1992	
			AU	636232	B2		22-04-1993	
			AU	7929391	A		02-01-1992	
			CA	2045450	A1		28-12-1991	
			EP	0466548	A1		15-01-1992	
			IE	912225	A1		01-01-1992	
			JP	4243879	A		31-08-1992	
			NZ	238709	A		26-05-1992	
			OA	9374	A		15-09-1992	
			PT	98101	A		31-03-1992	
			ZA	9104970	A		29-04-1992	
EP 1142587	A	10-10-2001	AU	1691500	A		31-07-2000	
			CA	2356269	A1		06-07-2000	
			EP	1142587	A1		10-10-2001	
			WO	0038720	A1		06-07-2000	